

А. Н. О कोरोков

Диагностика болезней внутренних органов

Том 6

Диагностика болезней сердца и сосудов

Москва

Медицинская литература

2002

УДК 616.1/.4

ББК 54.1

0-51

Рецензент: проф. *Н. Е. Федоров*

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Автор, редакторы и издатели приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств, а также схем применения технических средств. Однако эти сведения могут изменяться. **Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.**

Окороков А. Н.

О-51 Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.: ил.

ISBN 5-89677-064-2

Шестой том практического руководства для врачей, открывающий тему диагностики сердечно-сосудистых болезней, посвящен актуальным вопросам диагностики атеросклероза и **ишемической** болезни сердца и содержит самые современные сведения по этиологии, патогенезу, классификации, критериям диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний. В приложении приведены соответствующие разделы МКБ-10.

Для терапевтов, кардиологов и врачей других специальностей.

УДК 616.1/.4

ББК 54.1

ISBN 5-89677-064-2 (том 6)

ISBN 5-89677-016-2

© Окороков А. Н.,
изд. Чернин Б. И.,
изд. Плешков Ф. И., 2002

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ

АТЕРОСКЛЕРОЗ	1
<i>Основные сведения о метаболизме холестерина и триглицеридов</i>	1
Метаболизм холестерина.....	2
Метаболизм триглицеридов.....	5
Строение, функция, метаболизм липопротеинов.....	6
Строение липопротеинов.....	7
Классификация липопротеинов.....	12
Функция и метаболизм липопротеинов.....	13
Атерогенные и неатерогенные липопротеины.....	26
<i>Первичные и вторичные дислипидемии (дислипопропротеинемии)</i>	27
Первичные гиперлипидемии.....	28
Вторичные дислипидемии.....	36
<i>Патоморфология и патогенез атеросклероза</i>	38
Структура нормальных артерий.....	38
Механизмы развития атеросклероза и его морфологические проявления.....	43
<i>Факторы риска развития атеросклероза</i>	67
Дислипидемия.....	67
Курение.....	69
Артериальная гипертензия.....	70
Ожирение.....	70
Метаболический синдром.....	70
Гиподинамия.....	72
Злоупотребление алкоголем.....	73
Сахарный диабет.....	73
Наследственность.....	73
Пол и возраст.....	73
Стресс и особенности лечения.....	74
Гиперкоагулянтная активность крови.....	74
«Новые» факторы риска атеросклероза.....	74
Факторы риска атеросклероза — маркеры воспаления.....	74
<i>Клиническая картина</i>	75
Клинические проявления атеросклероза различных артерий.....	76

Лабораторные данные	82
Инструментальные исследования	83
Программа обследования	84
Классификация атеросклероза	84
 ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА	 86
Этиология	86
Патогенез	88
Органическая обструкция коронарной артерии атеросклеротическим процессом.....	89
Динамическая обструкция коронарных артерий вследствие развития коронарораспазма на фоне атеросклеротически измененных артерий.....	90
Снижение способности коронарных артерий адекватно расширяться под влиянием метаболических факторов при возрастании потребности миокарда в кислороде.....	92
Роль эндотелиальной дисфункции.....	94
Роль эндотелина.....	105
Роль коллатерального кровотока.....	109
Роль ангиогенеза.....	111
Роль активации протоонкогенов.....	113
Активация перекисного окисления липидов.....	114
Активация липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.....	114
Роль экстравазальных сдавливающих факторов.....	114
Роль нарушения продукции энкефалинов и эндорфинов.....	116
Патофизиологическая значимость особых форм дисфункции миокарда левого желудочка у больных ИБС («спящий миокард», «оглушенный миокард», «прерывистая ишемия» или ишемическое прекондиционирование).....	116
Изменения метаболизма миокарда.....	123
Факторы риска, способствующие развитию ИБС.....	126
Категория 1 — факторы, устранение которых достоверно уменьшает риск развития ИБС.....	128
Категория 2 — факторы риска, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск развития ИБС.....	132
Категория 3 — факторы риска, воздействие на которые с меньшей вероятностью снижает риск развития ИБС.....	139
Категория 4 — факторы, которые не могут быть модифицированы.....	144
Классификация ишемической болезни сердца	146
Стенокардия	149
Патофизиология стенокардии.....	149
Классификация стенокардии.....	153

Стенокардия напряжения.....	153
Примеры формулировки диагноза.....	236
Острый коронарный синдром.	
Нестабильная стенокардия.....	237
Патогенез острого коронарного синдрома.....	239
Клиническая картина.....	246
Инфаркт миокарда.....	270
Факторы риска.....	270
Этиология.....	271
Патогенез.....	272
Патоморфология.....	281
Патофизиологические изменения.....	284
Классификация.....	287
Клиническая картина неосложненного инфаркта миокарда.....	287
Атипичные формы клинического течения инфаркта миокарда....	312
Инструментальные исследования.....	317
Инфаркт миокарда без зубца Q.....	349
Затяжной, рецидивирующий и повторный инфаркт миокарда ...	354
Особенности клинического течения инфаркта миокарда	
у лиц молодого возраста.....	356
Диагноз.....	357
Дифференциальный диагноз.....	359
Программа обследования.....	362
Примеры формулировки диагноза	
при неосложненном инфаркте миокарда.....	364
Осложнения острого инфаркта миокарда.....	365
Нарушения сердечного ритма и проводимости.....	365
Острая сердечная недостаточность.....	377
Кардиогенный шок.....	387
Разрывы сердца.....	398
Аневризма сердца.....	403
Эпистенокардитический перикардит.....	405
Ранняя постинфарктная стенокардия.....	406
Тромбоэмболические осложнения.....	407
Тромбоэндокардит.....	408
Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.....	409
Нарушения мочеиспускания.....	410
Постинфарктный аутоиммунный синдром Дресслера.....	410
Психические нарушения.....	412
Внезапная сердечная смерть	
(первичная остановка сердца).....	414
Этиология.....	415
Факторы риска.....	415
Патоморфология.....	420
Основные патофизиологические механизмы.....	420
Клиническая картина.....	421

Диагноз.....	422
Безболевая ишемия миокарда.....	424
Этиология.....	424
Патогенез.....	425
Классификация.....	427
Диагноз.....	428
Прогноз.....	431
Дистальная (микровазкулярная) стенокардия.....	432
Этиология и патогенез.....	432
Клиническая картина.....	434
Инструментальные исследования.....	435
Диагноз.....	438
Дифференциальный диагноз.....	438
Прогноз.....	439
«Оглушенный» миокард.....	441
Диагностика «оглушенного» миокарда.....	443
Гибернирующий («спящий») миокард.....	444
Диагностика гибернирующего миокарда.....	445
Ишемическая кардиомиопатия.....	447
Недостаточность кровообращения.....	448
Постинфарктный кардиосклероз.....	449
Нарушения ритма сердца.....	449

ПРИЛОЖЕНИЕ

МКБ-10. Класс IX. Болезни системы кровообращения.....	450
--	------------

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	аденозиндифосфорная кислота
АМФ	аденозинмонофосфорная кислота
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ВЭМ	велоэргометрия
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ГФ-ВВ	гликогенфосфорилаза ВВ
ДЗЛА	давление заклинивания в легочной артерии
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
КФ	креатинфосфат
КФК-МВ	МВ-фракция креатинфосфокиназы
КФК-МВ-mass	концентрация в крови КФК-МВ
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП	липопротеиды промежуточной плотности
ЛХАТ	лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
МЖП	межжелудочковая перегородка
НАДФ	никотинамиддинуклеотидфосфат
НЦД	нейроциркуляторная дистония
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОХС	общий холестерин
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
сТн	кардиальный тропонин
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАД	флавинадениндинуклеотид
ФМН	флавиномононуклеотид
ХЛС	хроническое легочное сердце
ХМ	хиломикроны
ХС	холестерин
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЧПЭС	чреспищеводная электрокардиостимуляция
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
WPW	Вольфа-Паркинсона-Уайта (синдром)

Диагностика болезней сердца и сосудов

Табл. 1. *Содержание липидов в плазме крови здоровых взрослых людей (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999)*

Название липидов	Содержание липидов	
	г/л	ммоль/л
Общие липиды	4–8	
Холестерин общий	1.5–2.5	3.88–6.46
Триглицериды	0.5–1.9	0.56–2.15
Фосфолипиды (без сфингомиелинов)	1.1–2.75	1.41–3.62
Сфингомиелины	0.3–0.6	0.41–0.82
Неэстерифицированные жирные кислоты	0.08–0.2	0.28–0.71

Основными липидами, участвующими в патогенезе атеросклероза, являются холестерин и триглицериды.

Метаболизм холестерина

Роль холестерина в организме человека чрезвычайно велика. Холестерин выполняет важные физиологические функции:

- является пластическим материалом, входит в состав мембраны всех клеток и обеспечивает их стабильность;
- используется для синтеза желчных кислот, необходимых для эмульгирования и всасывания жиров в тонком кишечнике;
- служит предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (глюко- и минералокортикоидов), а также половых гормонов (эстрогенов, андрогенов), без холестерина синтез этих гормонов невозможен;
- используется для синтеза витамина D.

В организме взрослого человека содержится около 140 г холестерина (приблизительно 2 мг холестерина на 1 кг массы тела).

Все количество холестерина сосредоточено в 3 пулах:

- пул, быстро обменивающийся (пул А, около 30 г), включает холестерин печени и других паренхиматозных органов, холестерин, содержащийся в кишечной стенке и плазме крови. Обновление этого пула происходит ежедневно со скоростью приблизительно 1 г/сутки и, следовательно, весь пул А обновляется в течение 30 суток;
- пул, медленно обменивающийся (пул Б, около 50 г), включает холестерин всех других органов и тканей, кроме нервной системы и соединительной ткани;
- пул, очень медленно обменивающийся (пул В, 60 г холестерина), объединяет холестерин головного мозга, нервов и соединительной ткани. Скорость обновления холестерина этого пула очень мала и может исчисляться месяцами и годами, что особенно относится к белому веществу головного мозга.

Ежедневно организм расходует около 1200–1300 мг холестерина (образование желчных кислот, стероидных гормонов, экскреция с калом, потеря со слюшивающимся эпителием кожи и секретом сальных желез),

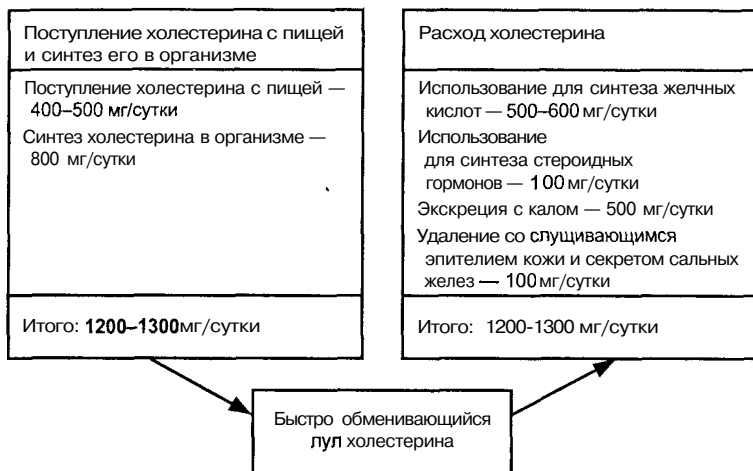


Рис. 1. Метаболизм холестерина в организме здорового человека.

используя запасы быстро обменивающегося пула. Для восполнения этих потерь, то есть для восстановления запасов быстро обменивающегося пула, организм синтезирует около 800–1000 мг в сутки и, кроме того, использует холестерин, поступающий с пищей (ежедневно около 400–500 мг). Метаболизм холестерина представлен на рис. 1.

Всасывание холестерина, поступающего с пищей, происходит в тонкой кишке. Следует отметить, что в тонкую кишку поступает не только пищевой (экзогенный), но и эндогенный холестерин. В целом, в кишечник поступает около 1.8–2.5 г холестерина (экзогенного и эндогенного) из следующих источников:

- холестерин пищи (около 500 мг/сутки);
- холестерин желчи (в составе желчи в 12-перстную кишку ежедневно выделяется около 1–2 г неэстерифицированного холестерина);
- холестерин, содержащийся вслущенном эпителии желудочно-кишечного тракта и кишечном соке (около 500 мг/сутки).

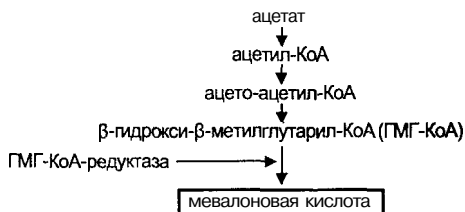
Часть холестерина кишечного содержимого подвергается в толстой кишке воздействию ферментов микробной флоры, превращается в копростерин и выделяется с калом.

Всасывание холестерина происходит в неэстерифицированной форме в составе смешанных жировых мицелл, состоящих из желчных кислот, жирных кислот, моноглицеридов, фосфолипидов.

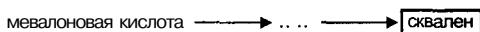
Синтез холестерина осуществляется в клетках почти всех органов и тканей, при этом в гепатоцитах синтезируется около 80%, в стенке тонкой кишки — 10%, в коже около 5% всего количества холестерина. Таким образом, главным источником эндогенного холестерина является печень.

Биосинтез холестерина включает около 25 реакций, которые катализируются соответствующими ферментами. Упрощенно синтез холестерина можно представить в виде 3 основных стадий:

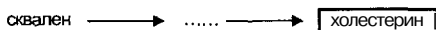
1-я стадия - образование мевалоновой кислоты



2-я стадия - образование сквалена



3-я стадия - образование холестерина



Несмотря на то, что в синтезе холестерина участвует большое количество ферментов, ключевым и определяющим скорость образования холестерина считается фермент гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Блокирование активности этого фермента является важнейшим механизмом действия статинов — наиболее активных гипохолестеринемических средств.

Как указывалось выше, основным поставщиком эндогенного холестерина является печень, но она сама также нуждается в холестерине для обеспечения жизнедеятельности гепатоцитов. Потребность печени в холестерине удовлетворяется как за счет его синтеза гепатоцитами, так и путем поступления его из крови.

При дефиците холестерина в гепатоцитах (например, под влиянием приема статинов или при различных патологических процессах в печени) происходит активация расположенных на поверхности гепатоцитов специфических рецепторов, осуществляющих распознавание и захват липопротеинов низкой плотности, богатых холестерином. Речь идет о рецепторах к апопротеинам В и Е. Эти рецепторы участвуют в регуляции уровня холестерина в крови. Активация рецепторов приводит к понижению содержания холестерина в плазме крови.

Более подробно о механизме проникновения холестерина в клетку и его внутриклеточном метаболизме см. в разделе «Строение, функция и метаболизм липопротеинов». Катаболизм холестерина осуществляется в печени (здесь происходит окисление холестерина в желчные

кислоты), надпочечниках (образование из холестерина кортикостероидных гормонов), яичниках (образование стероидных половых гормонов) (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999).

Метаболизм триглицеридов

Триглицериды являются эфирами трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот, которые могут быть насыщенными (отсутствуют двойные связи), моновенасыщенными (присутствует одна двойная связь) и полиненасыщенными (имеются две и более двойные связи).

Физиологическая роль триглицеридов очень велика, так как в результате их расщепления образуются жирные кислоты, которые подвергаются в дальнейшем β -окислению с образованием энергии. Следовательно, триглицериды являются в конечном итоге источником энергии для скелетной мускулатуры и миокарда.

Триглицериды (нейтральные жиры) поступают в организм человека с пищей (около 60–80 г в сутки). В тонкой кишке триглицериды подвергаются воздействию панкреатической липазы и расщепляются на жирные кислоты и моноглицериды. Далее эти соединения включаются в состав смешанных жировых мицелл. Мицеллы состоят из солей желчных кислот, фосфолипидов, неэстерифицированного холестерина, жирных кислот, моноглицеридов. Мицеллы проникают внутрь эпителиальных клеток тонкой кишки и затем в этих клетках-энтероцитах из жирных кислот и моноглицеридов вновь ресинтезируются под влиянием комплекса ферментов — триглицеридсинтазы в триглицериды, которые поступают в кровь и включаются в состав хиломикронов, являющихся их транспортной формой. О метаболизме хиломикронов — см. в разделе «Строение, функция и метаболизм липопротеинов».

Наряду с экзогенными (пищевыми) триглицеридами можно выделять также эндогенные триглицериды, которые синтезируются в печени.

95% всех триглицеридов организма сосредоточено в жировой ткани, выполняющей роль энергетического резерва. В жировой ткани интенсивно протекают процессы липолиза и ресинтеза триглицеридов, а также гликолиз, окисление глюкозы в пентозном цикле, β -окисление жирных кислот, синтез жирных кислот и их мобилизация (высвобождение), цикл трикарбоновых кислот.

Как источник энергии триглицериды жировой ткани могут быть использованы только после расщепления или гидролиза. В результате гидролиза (липолиза) образуются неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты и глицерин.

Липолиз в жировой ткани осуществляется несколькими ферментами — липазами. Наиболее важное значение имеют гормоночувствительная липаза (триглицеридлипаза), ди- и моноглицеридлипаза. Триглицеридлипаза находится в жировой ткани в неактивной форме, активируют ее катехоламины, глюкагон, тироксин, глюкокортикоиды, гормон роста, кортикотропин. Под влиянием гормоночувствительной триглицеридлипазы, а затем ди- и

Строение липопротеинов

Все липопротеины имеют сферическую форму. Структура липопротеинов различных классов сходная. Липопротеиновая частица имеет центральную часть («ядро» липопротеина) и наружную часть — оболочку. Внутренняя часть («ядро», центральная зона) содержит триглицериды и эфиры холестерина — неполярные липиды, которые не растворяются в воде и поэтому не могут транспортироваться в токе крови в чистом виде (не в составе липопротеинов). Внутренняя часть липопротеиновой частицы является гидрофобной. Оболочка липопротеинов состоит из белка — апопротеина и полярных, растворимых в воде липидов — неэстерифицированного холестерина и фосфолипидов. Таким образом, оболочка липопротеинов представляет собой гидрофильный слой, защищающий гидрофобное «ядро» от водной среды и одновременно обеспечивающий растворимость липопротеиновой частицы и ее транспорт в крови. Фосфолипиды и неэстерифицированный холестерин составляют 30–70% липопротеиновой оболочки, остальную ее часть занимает белок — апопротеин (Г. Е. Добрецов и соавт., 1982). Фосфолипиды и неэстерифицированный холестерин в наружной оболочке липопротеинов расположен таким образом, что их полярные группы направлены наружу, а неполярные гидрофобные группы — внутрь липопротеиновой частицы. Схема строения липопротеинов представлена на рис. 2.

Гидрофобный центр
(триглицерид и эстерифицированный
холестерин)

- Апопротеин
- ▣ Свободный холестерин
- ⊖ Фосфолипид

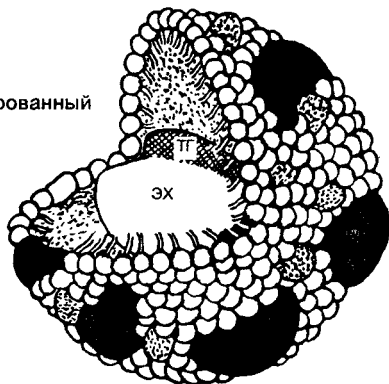


Рис. 2. Структура липопротеина (McIntyre, Harry, 1991).

Аполипопротеины

Аполипопротеины (апопротеины, апо) являются белковыми компонентами оболочки липопротеинов и выполняют следующие важнейшие функции:

- являются структурными белками (поддерживают структуру оболочки липопротеиновых частиц);

- участвуют в транспорте липидов в кровотоке от места их синтеза к периферическим тканям, а также в переносе холестерина в печень для последующего его метаболизма;
 - обеспечивают взаимодействие липопротеинов со специфическими рецепторами на мембранах клеток, регулируя гомеостаз холестерина;
 - регулируют активность некоторых ферментов липидного обмена.
- Апопротеины** обозначаются буквами латинского алфавита. Различают следующие *семейства апопротеинов*:
- апопротеины А (апоА-I, апоА-II, апоА-IV);
 - апопротеины В (апо В-100 и апо В-48);
 - апопротеины С (апо С-I, апо С-II, апо С-III);
 - апопротеин D;
 - апопротеин E;
 - апопротеин (а);
 - минорные апопротеины (апопротеин F, пролин — богатый белок, апопротеин J).

Липопротеины отличаются между собой различным содержанием апопротеинов. В хиломикронах содержатся преимущественно апо С-II и апо-В-48, в ЛПОНП - апо В-100 и апо С-III, в ЛПНП - основным апопротеином является апо В-100, в ЛПВП — главными апопротеинами являюся апо А-I и апо А-II.

На основании изучения распределения апопротеинов среди различных классов липопротеинов стало возможным даже классифицировать их по этому признаку.

- апо В-содержащие липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП, ЛППП, хиломикроны, ЛП (а));
- апо А-содержащие липопротеины (ЛПВП);
- апо Е-содержащие липопротеины (хиломикроны, ЛПВП).

В аспекте участия липопротеинов в патогенезе атеросклероза следует обратить внимание прежде всего на апо В-содержащие липопротеины, которые являются **атерогенными** (за исключением хиломикронов) и апо А-содержащие липопротеины, обладающие **антиатерогенными** свойствами.

Апопротеины А

Семейство апопротеинов А включает: апо А-I, апо А-II и апо А-IV.

Апопротеин А-I (апо А-I) содержится в ЛПВП в самом большом количестве по сравнению с другими апобелками, его молекулярная масса 28.3 кДа. Апопротеин А-I синтезируется в стенке тонкой кишки и в печени в виде неактивного преапобелка. Затем в кровотоке в составе еще не окончательно сформированного липопротеина преапобелок превращается в активный апопротеин А-I.

Ген, контролирующий синтез апо А-I, полностью расшифрован и находится на хромосоме 11. В организме человека за сутки синтезируется 12.2 мг апо А-I на 1 кг массы тела.

Апопротеин А-I выполняет следующие функции:

- является структурным белком в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), т.к. составляет около 70% общей массы белка в этих липопротеиновых частицах;
- активизирует фермент **лецитин-холестерин-ацилтрансферазу** (ЛХАТ), участвующий в **эстерификации** холестерина;
- связывает холестерин и участвует в его транспорте из периферических тканей в печень, где он окисляется в желчные кислоты;
- является **лигандом** во взаимодействии с клетками печени и почек, где преимущественно происходит катаболизм ЛПВП.

Апопротеин А-II (апо А-II) составляет около 20% всех белков ЛПВП, присутствует также в хиломикронах, имеет молекулярную массу 8690 Да. Апо А-II синтезируется в стенке тонкой кишки и печени. Ген, кодирующий образование апо А-II, расположен на хромосоме 1. За сутки в организме человека синтезируется около 5.5 мг апо А-II на 1 кг массы тела.

Апопротеин А-II выполняет следующие функции.

- является структурным белком в ЛПВП;
- активизирует печеночную **триглицеридлипазу**, участвующую в деградации **хиломикронов** и липопротеинов очень низкой плотности.

Апопротеин А-IV (апо А-IV) содержится в оболочке ЛПВП и хиломикронах, однако основная масса апо А-IV циркулирует в крови в свободной, не связанной с липопротеиновой частицей форме. Предполагается, что апо А-IV вытесняется с поверхности ЛП — комплексов апопротеином С, который поступает на хиломикроны с ЛПВП. Это обстоятельство считают причиной того, что апо А-IV присутствует в крови, главным образом, в свободном виде. Апо А-IV синтезируется в тонкой кишке, молекулярная масса колеблется от 44 до 46 кДа, синтез его контролируется геном, расположенным на 11-й хромосоме вместе с геном апо А-I и апо С3, однако синтез апо А-IV происходит независимо от апо А-I.

Апопротеин А-IV выполняет следующие функции:

- участвует в секреции хиломикронов стенкой тонкого кишечника и обратном транспорте холестерина;
- активизирует фермент ЛХАТ и вместе с ним участвует во взаимопревращении подфракций ЛПВП.

Апопротеины В

Апопротеины В входят в состав всех **атерогенных липопротеидов**. Известны две основные формы апопротеинов В. апопротеин В-100 (апо В-100) и апопротеин В-48 (апо В-48). Цифровые обозначения предложены Капе (1980), который максимальную молекулярную массу одного апопротеина В принял за 100, а молекулярная масса второго составила 48% молекулярной массы первого. Молекулярная масса апо В-100 составляет 512 кДа, апо В-48 — 241 кДа.

Апопротеин В-100 (апо В-100) входит в состав оболочки ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, причем, в ЛПНП апо В-100 составляет около 96-98%, а в ЛПОНП — около 40% общей массы белка.

Апо В-100 синтезируется в **гепатоцитах** в количестве около 10 мг/кг массы тела, синтез его контролируется геном, расположенным на хромосоме 2.

Апопротеин В-100 выполняет следующие функции:

- является структурным белком в ЛПНП и ЛПОНП;
- обеспечивает узнавание и связывание с рецептором к ЛПНП на поверхности гепатоцитов и других клеток (**апо В, Е — рецептора**).

Апопротеин В-48 (апо В-48) входит в состав белков оболочки хиломикронов, синтезируется в стенке кишечника (синтез стимулируется приемом жирной пищи). Образование апо В-48 контролируется геном, расположенным на хромосоме 2 (этот же ген контролирует синтез апо-В-100).

Апопротеин В-48 выполняет следующие функции:

- участвует в формировании хиломикронов и ЛПОНП **энтероцитами**;
- является структурным белком хиломикронов.

Апопротеины С

Семейство апопротеинов С включает 3 белка: апо С-I, апо С-II, апо С-III.

Апопротеин С-I входит в состав оболочки хиломикронов и ЛПОНП, синтезируется в печени, имеет молекулярную массу 6225 Да, синтез кодируется геном, локализованным вместе с генами апо С-II и апо Е в проксимальном конце длинного плеча **19-й** хромосомы.

Апопротеин С-I выполняет следующие функции:

- стимулирует активность фермента ЛХАТ, и тем самым участвует в эстерификации свободного холестерина, поступающего на ЛПВП с ЛПОНП в ходе **липопротеидлипазной** реакции;
- участвует в регуляции катаболизма хиломикронов и ЛПОНП.

Апопротеин С-II (апо С-II) входит в состав оболочки хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Апо С-II имеет молекулярную массу 8824 Да, синтезируется в печени. Синтез кодируется геном, локализованным в 19-й хромосоме (вместе с генами апо С-I и апо Е).

Главная функция апо С-II — активация **липопротеиновой липазы, гидролизующей триглицериды** хиломикронов и ЛПОНП.

Апопротеин С-III (апо С-III) входит в состав оболочки хиломикронов и ЛПОНП, синтезируется в печени, имеет молекулярную массу 8764 Да. Синтез кодируется геном, расположенным на хромосоме 11.

Точная роль апо С-III в метаболизме **липидов** пока не определена. Предполагается, что он **ингибирует** активность **липопротеиновой липазы** и участвует в регуляции катаболизма хиломикронов и ЛПОНП.

Апопротеины D

Апопротеин D обнаруживается во всех классах **липопротеинов**, но главным образом в ЛПВП и ЛПОНП. Предполагается, что он вырабатывается в печени, и его синтез кодируется геном, расположенным в хромосоме 3. Молекулярная масса апопротеина D — 19259 Да.

Точная функция апопротеина D окончательно не выяснена, предполагается, что он играет роль в транспорте эстерифицированного холестерина и, возможно, в регенерации нервных волокон, т.к. вместе с апопротеином E накапливается в регенерирующих нервах (Boyles и соавт., 1990).

Апопротеин E

Апопротеин E (апо E) обнаруживается в оболочке всех классов липопротеинов, но преимущественно в липопротеинах высокой плотности и хиломикронах. Молекулярная масса апо E 34 кДа, он синтезируется клетками печени, головного мозга (астроцитами), макрофагами, гладкомышечными клетками, в стенке кишечника (в небольшом количестве). Ген, кодирующий синтез апо E располагается в хромосоме 19. В настоящее время установлен полиморфизм апо E. Обнаружены 3 основных аллеля гена апо E ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) и его продукты E2, E3, E4, которые различаются аминокислотным составом в положениях 112 и 158. Выявлены 6 фенотипов апо E: 3 гомозиготных (E2:E2, E3:E3, E4:E4) и 3 гетерозиготных (E2:E3, E2:E4, E3:E4). Генетические аллели и фенотипы апо E встречаются с различной частотой в разных группах населения. Наиболее часто встречаются E3:E3 гомозиготы и гетерозиготы E2:E3, E3:E4. Атеросклеротический процесс чаще развивается у лиц с фенотипом E4:E4 и E2:E2. Фенотип E3:E3 считается нормальным, т.к. чаще всего встречается у здоровых людей.

Апопротеин E выполняет следующие функции:

- участвует в доставке холестерина к тканям от места синтеза или всасывания в составе липопротеиновых частиц, т.к. взаимодействует со специфическими апо B, E-рецепторами, расположенными на мембранах гепатоцитов и клеток периферических тканей;
- принимает участие в удалении липопротеинами высокой плотности холестерина из мембран клеток, в том числе из артерий;
- участвует в образовании антиатерогенных липопротеинов высокой плотности;
- принимает участие в регенерации поврежденных периферических нервов.

Апопротеин (a)

Апопротеин (a) наряду с апопротеином B входит в состав оболочки атерогенного липопротеина (a). Апопротеин (a) синтезируется в печени, его молекулярная масса колеблется от 300 до 800 кДа. Синтез его кодируется геном, расположенным на 6-й хромосоме. По своей структуре апопротеин (a) сходен с плазминогеном.

Физиологическая роль апопротеина (a) окончательно не установлена, предполагается его участие в гемокоагуляции, благодаря конкуренции апопротеина (a) с плазминогеном за места связывания на эндотелиоцитах (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999). Кроме того, апопротеин (a), как и липопротеин (a), рассматривается как независимый фактор риска ИБС.

Минорные апопротеины

Апопротеин F содержится в ЛПВП, имеет молекулярную массу около 28 кДа. Функция апопротеина F неизвестна.

Пролин-богатый белок содержится в хиломикронах, имеет молекулярную массу 74 кДа, функция неизвестна.

Апопротеин J содержится преимущественно в липопротеинах очень высокой плотности (подфракция ЛПВП), имеет молекулярную массу 70 кДа. Апопротеин J участвует в солюбилизации липидов, обеспечивает их транспорт в кровотоке, а также отток холестерина из поврежденных клеток.

Классификация липопротеинов

Липопротеины классифицируются на основании их различий в таких характеристиках, как электрофоретическая подвижность (например, в полиакриламидном геле), гидратированная плотность, скорость флотации при аналитическом ультрацентрифугировании, состав апопротеинов в липопротеиновых частицах, средний диаметр липопротеинов, содержание в них липидов.

Наиболее распространена классификация, основанная на скорости флотации липопротеинов в растворе определенной плотности в гравитационном поле при аналитическом ультрацентрифугировании.

В зависимости от плотности и скорости флотации различают следующие *классы липопротеинов*:

- хиломикроны (ХМ);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Широкое распространение получил метод определения различных классов липопротеинов в зависимости от их электрофоретической подвижности по отношению к глобулинам плазмы. На основании данных электрофоретического исследования выделяют:

- хиломикроны (остаются на старте аналогично β -глобулинам);
- пре- β -липопротеины (пре- β -ЛП) занимают положение α_1 -глобулинов;
- α -липопротеины (α -ЛП) занимают положение α_2 -глобулинов.
- β -липопротеины (β -ЛП) занимают положение β_2 -глобулинов.

Липопротеины, выявленные методом электрофореза, идентичны классам липопротеинов, выделенным при аналитическом ультрацентрифугировании, поэтому обычно в клинической практике их отождествляют. Следовательно, практический врач может считать, что

- пре- β -ЛП — это ЛПОНП,
- β -ЛП — это ЛПНП,
- α -ЛП — это ЛПВП.

Заслуживает внимания классификация липопротеинов, предлагаемая А. Н. Климовым и Н. Г. Никульчевой (1999). Авторы выделяют

следующие группы липопротеинов (в зависимости от преобладания в них того или иного белка или липида):

- апо А- и апо В-содержащие липопротеины;
- липопротеины, богатые триглицеридами (хиломикроны и ЛПОНП);
- липопротеины, богатые холестерином (ЛПНП, ЛППП);
- липопротеины, богатые фосфолипидами (ЛПВП).

Такой подход к классификации липопротеинов интересен, прежде всего, с точки зрения участия их в патогенезе атеросклероза. Липопротеины, богатые триглицеридами (за исключением хиломикрон) и холестерином, являются атерогенными, т.е. участвуют в развитии атеросклероза, а липопротеины, богатые фосфолипидами, наоборот, обладают антиатерогенным эффектом.

Функция и метаболизм липопротеинов

Липопротеины, богатые триглицеридами

К этой группе липопротеинов относятся хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности.

Хиломикроны

Хиломикроны — липопротеины, являющиеся транспортной формой экзогенных (пищевых) триглицеридов нейтрального жира. Они транспортируют экзогенные (пищевые) жиры — триглицериды из кишечника в печень и к местам утилизации и депонирования (скелетная мускулатура, миокард, жировая ткань). Хиломикроны переносят в течение суток около 70–150 г триглицеридов.

Хиломикроны образуются в эндоплазматическом ретикулуме энтероцитов в виде неактивных прехиломикрон. Далее прехиломикроны проникают в мезентериальные лимфатические сосуды, затем поступают с током лимфы в грудной лимфатический проток и, наконец, в кровь. В лимфе, а затем, в кровеносном русле прехиломикроны взаимодействуют с ЛПВП, увеличивают содержание апопротеинов С, получают апопротеин Е и превращаются в зрелые хиломикроны. Апо А и апо В-48 синтезируются в кишечнике и присутствуют в синтезированных хиломикронах.

Физико-химические свойства и состав хиломикрон представлены в табл. 2.

Период полураспада хиломикрон составляет 5–20 мин, плазма здоровых людей (при взятии крови натощак после 10–12 ч голодания) не содержит хиломикрон.

Катаболизм хиломикрон

Как было указано выше, после поступления в кровь хиломикрон получают апопротеины Е, С-I, С-II, С-III от липопротеинов высокой плотности. В крови хиломикроны подвергаются воздействию фермента липопротеиновой липазы (липопротеинлипазы),

Табл. 2. *Физико-химические свойства и состав хиломикронов*

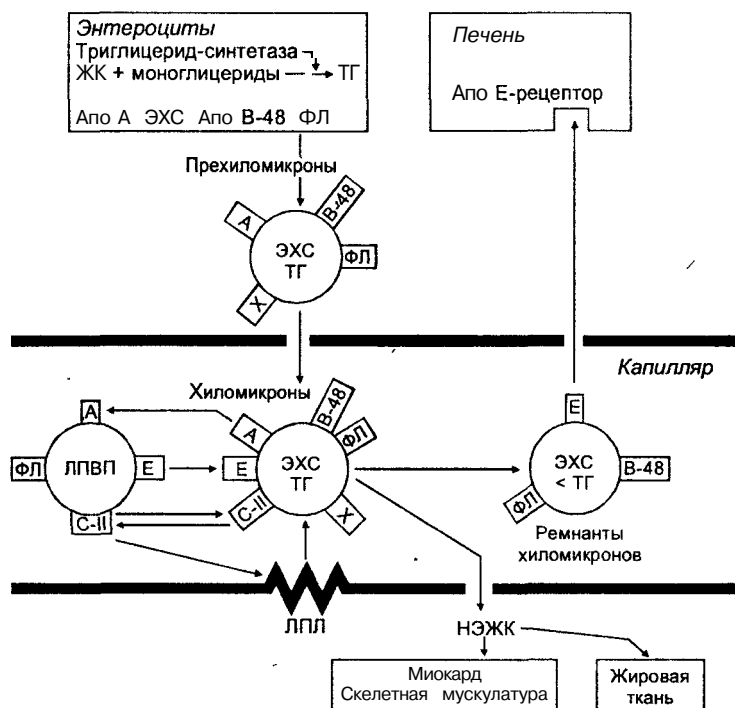
Показатели	Величины
Плотность	0.93 г/мл
Диаметр частиц	100–1100 нм
Молекулярная масса	400–500 $\times 10^3$ кДа
Скорость флотации	> 400 Sf
Химический состав	
• белок	1–2%
• холестерин общий	2–7%
• холестерин эстерифицированный	46% от общего холестерина
• фосфолипиды	3–9%
• триглицериды	80–95%
Основные апопротеины	B-48, C-I, C-II, C-III, E, A-II, A-IV
Период полужизни	5–20 минут

Основные функции хиломикронов:

транспорт пищевых **триглицеридов** в печень, мышцы, жировую ткань, а также транспорт жирорастворимых витаминов

которая активируется апопротеином С-II, являющимся обязательным компонентом хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Липопроteinлипаза расположена на внутренней поверхности эндотелия капилляров жировой ткани, скелетной мускулатуры, миокарда, лактирующей молочной железы. Под влиянием активированной липопроteinлипазы происходит гидролиз триглицеридов в составе хиломикронов с образованием неэстерифицированных (свободных) жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты поступают в жировую ткань, скелетную мускулатуру, миокард. В этих тканях свободные жирные кислоты подвергаются β -окислению, в результате чего образуется АТФ, т.е. в этих тканях свободные жирные кислоты используются в качестве энергетического субстрата. По мере расщепления триглицеридов хиломикроны ремодулируются, уменьшаются в размерах; холестерин, фосфолипиды, апопротеины А и апопротеин С-П освобождаются с поверхности хиломикронов и поглощаются ЛПВП. Оставшиеся и значительно уменьшившиеся в размерах хиломикроны называются ремнантами (остатками). Холестерин хиломикронов, перенесенный в ЛПВП, в них эстерифицируется, и образовавшийся эстерифицированный холестерин с помощью специального белка переносится обратно в ремнанты хиломикронов в обмен на триглицериды. Внутренняя часть (ядро, сердцевина) ремнантов хиломикронов при этом обедняется триглицеридами и обогащается эстерифицированным холестерином. Ремнанты хиломикронов, содержащие апо В-48 и обогащенные апо Е, захватываются гепатоцитами с помощью специфических рецепторов, имеющих высокое сродство к апо Е. Таким образом гепатоциты удаляют хиломикроны из кровотока.

Метаболизм хиломикронов представлен на рис. 3.



Примечания:

ТГ — триглицериды

ЖК — жирные кислоты

ЭХС — эстерифицированный холестерин

ФЛ — фосфолипиды

А — апопротеин А

В-48 — апопротеин В-48

Е — апопротеин Е

С-II — апопротеин С-II

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПЛ — липопротеиновая липаза

НЭЖК — неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты

Х — холестерин свободный

Рис. 3. Метаболизм **хиломикрон** (пояснения в тексте).

Липопротеины очень низкой плотности

Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) являются главной транспортной формой эндогенных **триглицеридов**, образовавшихся преимущественно в печени.

ЛПОНП транспортируют в течение суток от 25 до 50 г синтезированных в печени триглицеридов. ЛПОНП синтезируются в печени, причем в рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума гепатоцитов образуется основной белок ЛПОНП — апопротеин В-100, а в гладком эндоплазматическом ретикулуме происходят синтез липидных компонентов и сборка ЛПОНП. Однако сформировавшиеся ЛПОНП являются еще незавершенными (насцентными). Такие частицы поступают далее в пространство Диссе, затем в просвет кровяного синусоида, где происходит перенос апопротеинов Е, С-I, С-II, С-III от ЛПВП на насцентные ЛПОНП, и последние становятся, таким образом, «зрелыми», окончательно сформированными ЛПОНП. Время от начала синтеза ЛПОНП в гепатоцитах до формирования и секретиции готовых «зрелых» ЛПОНП занимает около 40 минут.

Физико-химические свойства и состав ЛПОНП представлены в табл. 3.

Табл. 3. *Свойства и состав ЛПОНП*

Показатели	Величины
Плотность	0.97-1.006 г/мл
Диаметр частиц	25-75 нм
Молекулярная масса	10-80 × 10 ³ кДа
Скорость флотации	20-400 Sf
Химический состав	
• белок	5-12%
• холестерин общий	15-17%
• холестерин эстерифицированный	57% от общего холестерина
• фосфолипиды	13-20%
• триглицериды	50-70%
Основные апопротеины	В-100, С-I, С-II, С-II1, Е
Период полураспада	2-4 ч
Основная функция ЛПОНП — транспорт эндогенных триглицеридов	

ЛПОНП различаются между собой по размерам частиц, составу и физико-химическим свойствам. Класс ЛПОНП подразделяют на два подкласса: крупные липопротеиновые частицы со скоростью флотации Sf60-400 и мелкие со скоростью флотации Sf20-60. В зависимости от диаметра и скорости флотации апо В и Е, ЛПОНП находятся в различном конформационном состоянии, что оказывает существенное влияние на степень взаимодействия этих апопротеинов со специфическими рецепторами клеточных мембран. Установлено также, что более крупные частицы ЛПОНП содержат больше триглицеридов, менее крупные содержат меньшее количество триглицеридов. Содержание фосфолипидов и белка в ЛПОНП, наоборот, более высокое в частицах меньшего диаметра по сравнению с более крупными частицами.

Катаболизм ЛПОНП

После поступления в кровь ЛПОНП подвергаются воздействию липопротеинлипазы, под влиянием которой происходит расщепление триглицеридов. Воздействию липопротеинлипазы на ЛПОНП способствуют рецепторы к ЛПОНП. Эти рецепторы обнаружены недавно, они имеют молекулярную массу около 161 кДа и структурно близки ЛПНП-рецепторам. ЛПОНП-рецепторы располагаются на поверхности эндотелия капилляров и мелких артериол сердца, скелетной мускулатуре и жировой ткани; в печени эти рецепторы отсутствуют. Основная функция ЛПОНП-рецепторов — транспорт триглицеридов из ЛПОНП в клетки указанных тканей в качестве источника энергии или пополнения депо. Липопротеинлипаза расположена на внутренней поверхности эндотелия капилляров жировой ткани, миокарда и скелетной мускулатуры. Здесь и происходит расщепление триглицеридов ЛПОНП на неэстерифицированные жирные кислоты и моноглицерин. Неэстерифицированные жирные кислоты поступают в жировую ткань, мышцы, миокард и используются в качестве энергетического материала. ЛПОНП постепенно уменьшаются в размерах, от их поверхности отщепляются фосфолипиды, свободный холестерин и апопротеины С и Е. Все эти вещества поступают в ЛПВП, а ЛПОНП превращаются в ЛППП. Свободный холестерин, перенесенный с ЛПОНП в ЛПВП, эстерифицируется и затем транспортируется в ЛППП в обмен на триглицериды с помощью белка-переносчика эфиров холестерина, триглицериды с ЛППП переносятся в ЛПВП.

ЛППП, содержащие апопротеины В и Е, далее подвергаются катаболизму по двум путям. Одна часть ЛППП удаляется из кровотока печенью после взаимодействия липопротеинов с рецепторами к ЛПНП, расположенными на поверхности гепатоцитов. Другая часть ЛППП подвергается воздействию печеночной липазы (триглицеридлипазы), при этом происходит гидролиз триглицеридов, и образуются липопротеины низкой плотности.

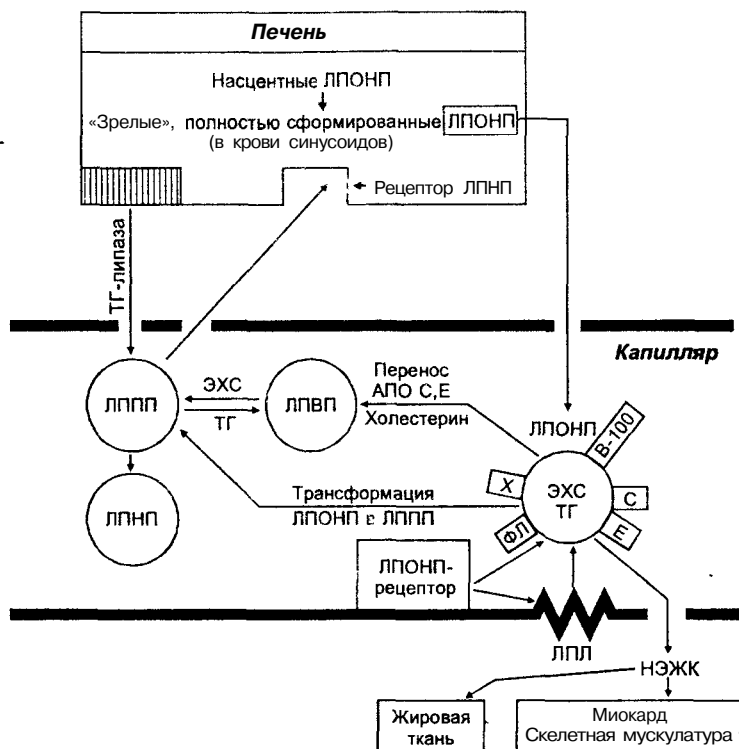
Метаболизм ЛПОНП представлен на рис. 4.

Липопротеины, богатые холестерином

Липопротеины промежуточной плотности

Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) — ремнантные липопротеиновые частицы, образующиеся в ходе катаболизма ЛПОНП. Липопротеины промежуточной плотности образуются при взаимодействии ЛПОНП с липопротеинлипазой, фиксированной на эндотелии капилляров жировой ткани, скелетной мускулатуры и миокарда. Многие рассматривают ЛППП как подкласс липопротеинов низкой плотности и обозначают как ЛПНП. ЛППП занимают промежуточное положение по плотности между ЛПОНП и ЛПНП.

Физико-химические свойства и состав ЛППП представлены в табл. 4.



Примечания:

ТГ — триглицериды

НЭЖК — неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛППП — липопротеины промежуточной плотности

ТГ-липаза — триглицеридлипаза (печеночная липаза)

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЭХС — эстерифицированный холестерин

ЛПЛ — липопротеиновая липаза

Е — апопротеин Е

В-100 — апопротеин В-100

Х — холестерин свободный

ФЛ — фосфолипиды

Рис. 4. Метаболизм липопротеинов очень низкой плотности (пояснения в тексте).

Табл. 4. Свойства и состав липопротеинов промежуточной плотности

Показатели	Величина
Плотность	1.006–1.019 г/мл
Диаметр частиц	25–35 нм
Молекулярная масса	5–10 $\times 10^3$ кДа
Скорость флотации	12–20 Sf
Химический состав	
• белок	14–18%
• холестерин общий	35–45%
• холестерин эстерифицированный	66% от общего холестерина
• фосфолипиды	11–17%
• триглицериды	24–34%
Основные апопротеины	B-100, C, E
Период полураспада	5–8 ч

Основная функция ЛППП являются предшественниками ЛПНП

Катаболизм липопротеинов промежуточной плотности

Как указывалось ранее, часть ЛППП удаляется из кровотока печенью с помощью рецепторов гепатоцитов к ЛПНП, другая часть трансформируется в липопротеины низкой плотности (см. раздел «Липопротеины низкой плотности»).

Липопротеины низкой плотности

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — основные переносчики холестерина в форме его эфиров от места синтеза к «органам и тканям-потребителям» (надпочечникам, половым железам, к самой печени). ЛПНП иногда обозначают как ЛПНП₂, в отличие от ЛППП, которые некоторыми специалистами обозначаются как ЛПНП₁.

ЛПНП являются наиболее богатыми холестерином липопротеинами.

В настоящее время известны следующие пути образования ЛПНП:

- **липолитическая** деградация ЛПОНП под влиянием липопротеин-липазы с образованием ЛППП, которые при участии печеночной триглицеридлипазы превращаются в ЛПНП;
- **прямая секреция** ЛПНП клетками печени, роль печени в синтезе ЛПНП особенно велика при тяжелых формах II типа гиперлипопропротеинемии (Ginsberg, 1982);
- **увеличение доли трансформации** ЛППП в ЛПНП в связи с недостаточностью апо В, Е-рецепторов. Установлено, что при недостаточной активности этих рецепторов нарушается захват гепатоцитами ЛППП, они значительно дольше циркулируют в крови, обогащаются эстерифицированным холестерином (за счет переноса его с ЛПВП) и под влиянием печеночной триглицеридлипазы превращаются в ЛПНП.

Физико-химические свойства и состав **липопротеинов** низкой плотности представлены в табл. 5.

Табл. 5. Свойства и состав липопротеинов низкой плотности

Показатели	Величина
Плотность	1.019–1.063 г/мл
Диаметр частиц	18–25 нм
Молекулярная масса	$2.7\text{--}4.0 \times 10^3$ кДа
Скорость флотации	0–12 Sf
Химический состав	
• белок	20–25%
• холестерин общий	40–50%
• холестерин эстерифицированный	70% от общего холестерина
• фосфолипиды	20–25%
• триглицериды	5–10%
Основные апопротеины	" B-100
Период полураспада	2.5 суток

Основная функция ЛПНП — транспорт холестерина в периферические ткани, если они не обеспечивают себя собственным синтезированным холестерином

ЛПНП являются гетерогенным классом липопротеинов. С помощью метода ультрацентрифугирования Чарпан (1995) выделил три подфракции ЛПНП в соответствии с их плотностью: легкие ЛПНП ($d = 1.013\text{--}1.029$), промежуточные ($d = 1.030\text{--}1.039$) и плотные ($d = 1.040\text{--}1.054$). В настоящее время сформировалась точка зрения, что в развитии атеросклероза принимает участие преимущественно наиболее мелкая и плотная фракция ЛПНП, эта же фракция в наибольшей мере подвержена окислению. В. А. Метельская (1994) выделила 2 типа ЛПНП. тип А характеризуется более крупными и менее плотными частицами, которые являются менее атерогенными и чаще обнаруживаются у здоровых лиц; типу В соответствуют более мелкие и более плотные частицы, обладающие высокой атерогенностью. Эти частицы имеют плотность $1.040\text{--}1.054$. Таким образом, мелкие и плотные частицы ЛПНП являются наиболее атерогенными, они образуются при липолизе ЛПНП, долго циркулируют в крови, имеют отрицательный заряд, более подвержены модификации (окислению), слабо взаимодействуют с апо В, Е-рецепторами.

Катаболизм липопротеинов низкой плотности и их участие в транспорте холестерина в клетку

Известны два пути катаболизма ЛПНП.

Первый путь — это связывание ЛПНП со специфическими рецепторами белковой природы — ЛПНП-рецепторами (апо В, Е-рецепторами), открытыми Brown и Goldstein. Эти рецепторы расположены на поверхности гепатоцитов, клеток надпочечников, гладкомышечных

клеток, фибробластов, макрофагов, лимфоцитов и других клеток. На поверхности одной клетки может находиться от 15000 до 70000 рецепторов, один рецептор связывает одну частицу ЛПНП. Путем взаимодействия с апо В, Е-рецепторами из крови удаляется печенью и другими тканями около 75% ЛПНП. Взаимодействие ЛПНП с апо В, Е-рецепторами происходит в области специальных углублений мембраны — окаймленных ямках, в которых под влиянием особого белка **клатрина** происходит концентрация рецепторов. Образуется комплекс ЛПНП-рецептор. После проникновения этого комплекса внутрь клетки апо В, Е-рецепторы возвращаются в плазматическую мембрану и встраиваются в нее. Рецептор живет около 1–2 суток и за это время совершает до 150 циклов. ЛПНП подвергаются внутри клетки гидролизу ферментами **лизо**сом, белок **липопротеиновых** частиц расщепляется до аминокислот, **эстерифицированный** холестерин до свободного холестерина и жирных кислот, расщепляются также **триглицериды** и **фосфолипиды**.

Освободившийся холестерин остается в клетке и выполняет следующие функции:

- угнетает активность и синтез **ГМГ-КоА-редуктазы** — ключевого фермента синтеза холестерина, вследствие чего подавляется синтез собственного холестерина в клетке, что особенно важно при избытке внутриклеточного холестерина;
- ингибирует синтез рецепторов к ЛПНП;
- стимулирует **эстерификацию** холестерина, увеличивая активность фермента **ацил-КоА** — **холестеринацилтрансферазы**.

Между уровнем внутриклеточного холестерина, активностью ГМГ-КоА-редуктазы и синтезом рецепторов к ЛПНП существует обратная зависимость. При недостатке холестерина в клетке активируется синтез рецепторов к ЛПНП (это обеспечивает поступление холестерина в клетку извне), и увеличивается активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы (это повышает синтез собственного холестерина в клетке). При избытке холестерина в клетке складываются противоположные отношения. Таким образом регулируется содержание внутриклеточного холестерина. Ген, кодирующий синтез рецепторов к ЛПНП, располагается в 19-й хромосоме. При дефектах этого гена развивается Па-тип **гиперлипопротеинемии** с накоплением в крови ЛПНП и **гиперхолестеринемией** (семейная гиперхолестеринемия), при этом рано развиваются атеросклероз и ИБС.

Второй путь катаболизма ЛПНП — **перекисное окисление** ЛПНП. Этот вид катаболизма ЛПНП осуществляется при атеросклерозе. ЛПНП, подвергшиеся **перекисному окислению**, называются **перекисно-модифицированными**. Они образуются при участии **эндотелиоцитов**, **гладкомышечных** клеток, **моноцитов**, **макрофагов**. Модифицированные ЛПНП слабо распознаются апо В, Е-рецепторами, но хорошо распознаются и активно захватываются **скэвенджер-рецепторами** макрофагов. В последующем такие макрофаги перегружаются **эстерифицированным** холестерином и превращаются в пенные клетки — компонент атеросклеротических бляшек.

Липопротеин (а)

Липопротеин (а) был обнаружен впервые норвежским ученым Berg в 1963 г. с помощью иммунологического метода как новый антиген плазмы крови. Липопротеин (а) относится к апо В-содержащим липопропротеинам, одновременно он является липопропротеином, богатым холестерином. По своим физико-химическим свойствам он близок к ЛПНП, но отличается от них дополнительным протеином — апо (а). Этот белок не обнаруживается больше ни в одном из классов липопропротеинов и имеет большую степень сходства с плазминогеном.

Точное место синтеза и физиологическая роль липопротеина (а) пока не установлены. Предполагается, что он синтезируется в печени.

Основные физико-химические свойства и состав липопротеина (а) представлены в табл. 6.

Табл. 6. *Свойства и состав липопротеина (а)*

Показатели	Величина
Плотность	1.050–1.085 г/мл
Диаметр частиц	210–265 нм
Химический состав	
• белок	27%
• липиды	65%
• углеводы	8%
• липидный спектр	
• эстерифицированный холестерин	59%
• незстерифицированный (свободный) холестерин	14%
• фосфолипиды	14%
Апопротеины	апо В-100, апо (а)

Пути катаболизма липопротеина (а) не установлены. Предполагается, что Липопротеин (а) взаимодействует с ЛПНП-рецепторами, конкурируя с ЛПНП (это показано в исследованиях Steyger и Kostner на культуре фибробластов в 1990 г.). Кроме того, установлено, что липопротеин (а) подвергается окислению (модифицируется), как и ЛПНП.

Предельной концентрацией липопротеина (а) в крови здорового человека является 20–30 мг/дл. Более высокий уровень всегда ассоциируется с развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца. В этом заключается патологическая роль липопротеина (а). Установлено, что ЛП (а) значительно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток артерий, что является важнейшим этапом развития атеросклероза. Кроме того, ЛП (а) конкурентно связывается с плазминогеном за места связывания на фибрине, т.е. ингибирует фибринолиз, что также способствует атерогенезу.

Повышенная концентрация липопротеина (а) в крови обычно сочетается с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (β-липопротеинов).

Лipopотеины, богатые фосфолипидами

Лipopотеины высокой плотности

Лipopотеины высокой плотности (ЛПВП) являются липидно-белковыми комплексами, содержащими наибольшее количество фосфолипидов и белка и обладающими антиатерогенным эффектом. На долю ЛПВП приходится около 20–30% общего холестерина крови. Основными аipopотеинами ЛПВП являются аipopотеины А-I и А-II (они составляют 90% всего количества белка), аipopотеины С-I, С-II, С-III представлены в небольшом количестве (всего 5% от общего количества белка лipopотеинов этого класса).

В зависимости от плотности частиц, ЛПВП подразделяются на подклассы: ЛПВП₂, ЛПВП₃ и ЛПОВП (лipopотеины очень высокой плотности). Подклассы ЛПВП₂ и ЛПВП₃ вместе составляют около 90% всех лipopотеинов высокой плотности. Подкласс ЛПОВП содержится в крови в очень малом количестве и недостаточно изучен. В последние годы с помощью метода аналитического ультрацентрифугирования в подклассе ЛПВП₂ выделены 2 подфракции: ЛПВП_{2a} и ЛПВП_{2b}, а с использованием метода электрофореза в градиенте полиакриламидного геля с автоматизированной денситометрией выделены три подфракции ЛПВП₃, 3a, 3b, 3c.

Наибольшее содержание белка и наименьшее холестерина выявлено в ЛПОВП.

Синтез лipopотеинов высокой плотности осуществляется двумя основными путями:

1) образование в гепатоцитах, клетках тонкой кишки (энтероцитах) предшественников ЛПВП с последующим превращением их в «зрелые» ЛПВП в кровотоке;

2) в токе крови в процессе катаболизма богатых триглицеридами лipopотеинов (хиломикронов, лipopотеинов очень низкой плотности).

1-й путь синтеза ЛПВП В гепатоцитах и, в меньшей степени, в клетках тонкой кишки — энтероцитах синтезируется начальная (насцентная форма) ЛПВП в виде диска. Этот предшественник ЛПВП содержит фосфолипид, холестерин, апо Е и апо А. Далее он поступает в кровоток, присоединяет к себе апо С и апо А от других лipopотеинов и тканей, кроме печени, а также свободный холестерин от хиломикронов, ЛПОНП и тканей, и приобретает сферическую форму. Эта трансформация дисков (насцентных ЛПВП) в сферические частицы происходит при обязательном участии фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Этот фермент присутствует в начальном (насцентном) ЛПВП и активируется своим кофактором апо I. Под влиянием ЛХАТ происходит эстерификация свободного холестерина, формируются ЛПВП₂. В последующем ЛПВП₂ обогащаются триглицеридами, поступающими из ХМ и ЛПОНП, отдают часть эстерифицированного холестерина остаткам хиломикронов и ЛППП и превращаются в ЛПВП₃ (эфир холестерина переносятся с помощью особого белка).

В дальнейшем ЛПВП₂ снова превращаются в ЛПВП₃ путем отщепления триглицеридов печеночной триглицеридлипазой, расположенной на эндотелии капилляров печени. Часть ЛПВП₂ удаляется из циркуляции печенью при участии рецепторов, распознающих апо А-I.

2-й путь синтеза ЛПВП — это образование ЛПВП из хиломикрон и ЛПОНП, богатых триглицеридами. Этот процесс происходит в кровотоке. В хиломикронах и ЛПОНП под действием липопротеин-липазы происходит расщепление триглицеридов, что сопровождается значительным уменьшением объема ядра частиц. В последующем из апопротеина А и продуктов деградации хиломикрон и ЛПОНП формируются ЛПВП.

Физико-химические свойства и состав липопротеинов высокой плотности представлены в табл. 7.

Метаболизм ЛПВП представлен на рис. 5.

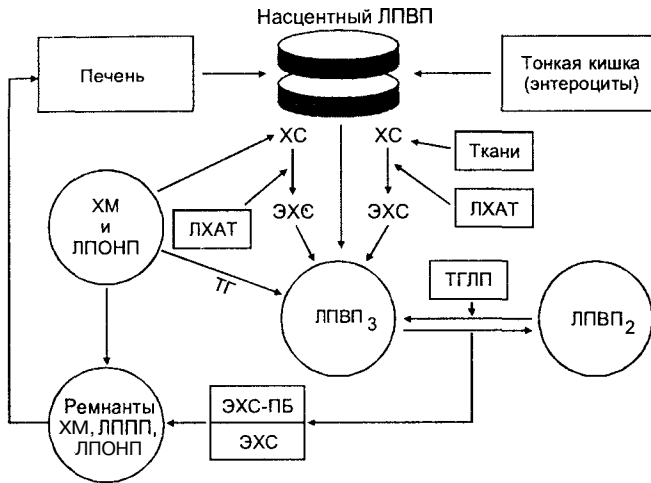
Табл. 7. *Физико-химические свойства и состав липопротеинов высокой плотности (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999)*

Показатели	Общая фракция ЛПВП	ЛПВП ₂	ЛПВП ₃	ЛПОВП
Плотность, г/мл	1.063–1.25	1.08–1.125	1.125–1.21	1.21–1.25
Диаметр частиц, нм	6–12	7–12	6–7	7
Молекулярная масса, × 10 ² кДа	1.5–4.0	3.60–3.86	1.48–1.86	1.5
Скорость флотации (F _{1,20}) Sf	0–9	3.5–9.0	0–3.5	–
Химический состав ЛПВП, %				
• белок		33–41	45–59	62
• холестерин общий	45–65	18–28	12–25	3
• % эстерифицированного холестерина	20–27			
	78	74	81	90
• фосфолипиды	24–40	30–42	23–30	28
• триглицериды	3–5	4–8	2–6	5
Основные апопротеины	A-I, A-II	A-I, A-II	A-I, A-II	?
Период полувыведения	3–5 сут	3–5 сут	3–5 сут	3–5 сут

Основная функция ЛПВП: обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень для дальнейшего катаболизма

Основные функции липопротеинов высокой плотности

Наиболее существенной функцией ЛПВП является обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень, где он подвергается дальнейшему катаболизму. Установлено, что ЛПВП активно забирают холестерин из гладкомышечных клеток, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных и других клеток и липопротеинов и в виде эстерифицированного холестерина переносят его на остатки липопротеинов (см. рис. 5), которые поглощаются гепатоцитами. Эстерифицированный холестерин из ЛПВП и ремнантов липопротеинов захва-



Примечания:

ХМ — хиломикроны

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛППП — липопротеины промежуточной плотности

ЛХАТ — лецитинхолестеринацилтрансфераза

ТГЛП — печеночная триглицеридлипаза

ХС — свободный холестерин

ЭХС — эстерифицированный холестерин

ЭХС-ПБ — белок, переносящий эстерифицированный холестерин

Рис. 5. Метаболизм ЛПВП (пояснения в тексте).

хватается гепатоцитами с помощью скэвенджер-рецепторов или через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Далее холестерин экскретируется печенью в составе желчи, как в форме свободного холестерина, так и в виде желчных кислот, для синтеза которых используется холестерин. Таким образом, ЛПВП обладают антиатерогенным эффектом.

Механизм захвата липопротеинами высокой плотности холестерина из различных клеток окончательно не выяснен. Предполагается наличие в клетках, в том числе и гепатоцитах, рецепторов к ЛПВП.

ЛПВП обладают также второй важной функцией — способностью стабилизировать частицы ЛПНП и задерживать их перекисидацию, т.е. ЛПВП защищают ЛПНП от модификации и, следовательно, оказывают еще одно дополнительное антиатерогенное действие.

Катаболизм ЛПВП окончательно не изучен. Период их полужизни составляет около 3—5 суток. Предполагается, что ЛПВП захватываются печенью и почками и там подвергаются деградации.

Резюмировать метаболизм **липопротеинов** можно следующим образом (Marshall, 1995):

- пищевые нейтральные жиры (**триглицериды**) переносятся **хиломикронами** в кровь и после соответствующих катаболических процессов (см. раздел «Хиломикроны») становятся **источником** энергии или способствуют пополнению жировых депо;
- эндогенные триглицериды, синтезированные в печени, транспортируются к тканям в виде липопротеинов очень низкой плотности и после **катаболических** превращений используются как источник энергии или депонируются;
- холестерин, синтезированный в печени, транспортируется в ткани в составе липопротеинов низкой плотности, которые образуются из ЛПОНП; холестерин пищи поступает в печень в составе остатков **хиломикронов**;
- **липопротеины** высокой плотности захватывают холестерин периферических тканей и других липопротеинов, далее свободный холестерин превращается в **эстерифицированный** с помощью фермента ЛХАТ. Эстерифицированный холестерин переносится в **ремнантные** частицы липопротеинов (**хиломикронов**, ЛППП, ЛПОНП), которые поглощаются гепатоцитами, далее холестерин экскретируется в составе желчи.

Атерогенные и неатерогенные липопротеины

В зависимости от участия в развитии атеросклероза липопротеины подразделяются на **атерогенные** и **неатерогенные**. **Атерогенность** зависит от размеров, физико-химических свойств, состава и особенностей **липопротеиновых** частиц.

ЛПВП являются самыми мелкими **липопротеиновыми** частицами, они легко проникают в сосудистую стенку и легко ее покидают. Кроме того, ЛПВП транспортируют холестерин из периферических тканей, в том числе из стенок артерий, в печень с последующим выделением холестерина в составе желчи (см. выше раздел «Липопротеины высокой плотности»).

Таким образом, *липопротеины высокой плотности являются антиатерогенными липопротеинами, препятствуют развитию ишемической болезни сердца.*

Богатые **триглицеридами хиломикроны** и крупные частицы липопротеинов очень низкой плотности не проникают в артериальную стенку и не являются **атерогенными**, но при избытке этих липопротеинов может развиваться острый панкреатит.

Наряду с этим, остатки липолиза богатых триглицеридами хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности — **ремнанты хиломикронов** и липопротеины промежуточной плотности, а также мелкие липопротеины очень низкой плотности считаются **атерогенными**.

Наиболее атерогенными принято считать липопротеины низкой плотности, особенно фенотип (подкласс) В, т.е. мелкие, плотные

частицы этих липопротеинов У людей, в крови которых преобладают мелкие и плотные частицы ЛПНП, риск развития ИБС более чем в 3 раза выше, независимо от уровня холестерина ЛПНП (Austin, Breslow, 1988).

Механизм атерогенного эффекта мелких плотных частиц ЛПНП окончательно не изучен. Обсуждаются следующие возможные механизмы атерогенного влияния фенотипа В ЛПНП.

- мелкие и плотные частицы ЛПНП (фенотип В) по сравнению с крупными и плавучими частицами фенотипа А содержат значительно меньшее количество сиаловой кислоты, и это увеличивает способность частиц ЛПНП фенотипа В связываться с протеогликанами стенки артерий;
- мелкие и плотные частицы ЛПНП (фенотип В) имеют низкую чувствительность к В/Е-рецепторам и более длительный период полужизни по сравнению с частицами ЛПНП фенотипа А;
- мелкие и плотные частицы ЛПНП в большей мере подвержены модификации (в частности, перекисному окислению) (Dejager, Bruckert, Chapman, 1993) и значительно стимулируют продукцию тромбксана, вызывающего повышение агрегации тромбоцитов и спазм артерий.

По данным Austin (1992), от 33 до 50% вариабельности размеров и плотности частиц липопротеинов низкой плотности определяется генетическими факторами.

Липопротеины низкой плотности (особенно мелкие, плотные частицы фенотипа В), липопротеины промежуточной плотности и мелкие липопротеины очень низкой плотности имеют размеры, позволяющие им легко проникать в стенку артерий, модифицируются, задерживаются в сосудистой стенке и, таким образом, являются атерогенными

Атерогенными являются также липопротеины (а) (см. соответствующий раздел).

ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ (ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ)

Дислипидемии (дислипопротеинемии) — наследственные или приобретенные состояния, характеризующиеся нарушением синтеза, катаболизма, удаления из циркуляции липопротеинов и липидов, что приводит к нарушению содержания их в крови (снижение или повышение) или появлению необычных или патологических липопротеинов.

Наряду с термином дислипопротеинемия, более широким и охватывающим все нарушения уровня липопротеинов в крови, используется термин гиперлипопротеинемия, отражающий повышение содержания в крови **одного** или нескольких классов липопротеинов.

Экспертами ВОЗ еще в 1970 г. рекомендована для клинического использования классификация типов гиперлипопротеинемии, предложенная Fredrickson и соавт. в 1967 г. Эта классификация широко применяется и в настоящее время, несмотря на некоторые недостатки. Она представлена в табл. 8.

Табл. 8. *Классификация гиперлипопротеинемии (ГЛП) по Fredrickson (ВОЗ)*

Тип ГЛП	Липопротеины, содержание которых увеличено	Содержание холестерина в крови	Содержание триглицеридов в крови	Атерогенность	Распространенность
I	Хиломикроны	Норма†	tttt	Не доказана	< 1%
IIa	ЛПНП	tt	норма	+++	10%
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	tt	tt	+++	40%
III	ЛППП	tt	ttt	+++	< 1%
IV	ЛПОНП	норма или t	tt	+	45%
V	ЛПОНП и хиломикроны	тили††	tttt	+	5%

Примечания:

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

ЛППП — липопротеины промежуточной плотности.

t — повышение показателя (количество стрелок отмечает степень повышения).

+ — атерогенность (количество плюсов отражает степень атерогенности).

Классификация гиперлипидемий по Fredrickson имеет определенные недостатки. В частности, специалисты, занимающиеся патологией липидного обмена, подчеркивают, что эта классификация не выделяет первичные и вторичные гиперлипопротеинемии, генетические дефекты, которые могут быть в основе нарушения обмена липопротеинов, и не отражает уровня липопротеинов высокой плотности.

С клинической точки зрения целесообразно выделять *первичные и вторичные гиперлипопротеинемии*.

Первичные — это специфические первичные гиперлипопротеинемии, имеющие генетическую природу. *Вторичные гиперлипопротеинемии* обусловлены какими-либо заболеваниями, и реже — приемом некоторых лекарственных препаратов.

Первичные гиперлипопротеинемии

Первичные гиперлипопротеинемии можно классифицировать следующим образом (табл. 9).

Семейная гиперхолестеринемия

Семейная гиперхолестеринемия — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное дефектом гена, кодирующего синтез, структуру

Табл. 9. Классификация первичных гиперлипопропротеинемий (Ginsberg, Goldberg, 1998, с изм.)

Липидный фенотип	Класс липопротеинов, содержание которых увеличено	Тип гиперлипопропротеинемий	Содержание липидов в плазме крови, ммоль/л
1. Изолированная гиперхолестеринемия			
• Семейная гиперхолестеринемия			
• гетерозиготная	ЛПНП	IIa	Общий холестерин 7–13
• гомозиготная	ЛПНП	IIa	Общий холестерин > 13
• Семейный дефект апоВ-100	ЛПНП	IIa	Общий холестерин у гетерозигот 7–13
• Полигенная гиперхолестеринемия	ЛПНП	IIa	Общий холестерин 6.5–9.0
• Семейная* ЛП (а)-гиперлипидемия	ЛПНП, ЛП (а)	IIa	
2. Изолированная гипертриглицеридемия			
• Семейная гипертриглицеридемия	ЛПОНП	IV	Триглицериды 2.8–8.5
• Семейный дефицит липопротеиновой липазы	Хиломикроны	I, V	Триглицериды > 8.5
• Семейный дефицит апоС-II	Хиломикроны	I, V	Триглицериды > 8.5
3. Гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия			
• Комбинированная гиперлипидемия	ЛПОНП, ЛПНП	IIb	Триглицериды 2.8–8.5 Общий холестерин 6.5–13.0
• Дисбеталипопротеинемия	ЛПОНП, ЛПНП, ЛПНП-норм	III	Триглицериды 2.8–5.6 Общий холестерин 6.5–13.0

Примечания:

* Включение семейной ЛП (а)-гиперлипидемии в группу изолированной гиперхолестеринемии в определенной мере условно, т.к. при этом типе гиперлипидемии может наблюдаться (не всегда) и гипертриглицеридемия. Окончательно место ЛП (а)-гиперлипидемии в классификации не определено, возможно, ее следует рассматривать совершенно обособленно.

и функцию рецептора к апопротеинам В/Е и, следовательно, к ЛПНП-рецепторам. Сейчас известно более 300 различных мутаций в области этого гена, которые подразделяются на 5 классов. Мутации первого класса приводят к пониженной концентрации мРНК рецептора ЛПНП в клетках пациента; мутации второго класса вызывают замедление транспорта рецепторного белка из места синтеза (эндоплазматического ретикулума) к мембране клетки; мутации третьего класса обуславливают снижение способности рецептора связывать лиганд ЛПНП; мутации четвертого класса вызывают нарушение проникновения внутрь клетки ЛПНП, связанного с рецептором; при мутации пятого класса наблюдается образование укороченного белка ЛПНП-рецептора, который неспособен освобождать лиганд внутри клетки, что приводит к деградации рецептора.

Различают две формы семейной гиперхолестеринемии: гетерозиготную и гомозиготную.

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии встречается с частотой 1 случай на 300–500 человек в общей популяции, при этом функционально полноценными является только половина ЛПНП-рецепторов. Основные проявления гетерозиготной формы следующие:

- ксантоматоз сухожилий (ахиллова сухожилия, а также области разгибателей кисти);
- отложение липидов по краю радужной оболочки в виде сероватого кольца;
- раннее развитие атеросклероза коронарных артерий и ИБС в возрасте 30–50 лет;
- гиперхолестеринемия (с момента рождения), уровень холестерина в крови повышается до 7–13 ммоль/л;
- Па тип гиперлипопротеинемии.

Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии встречается с частотой 1 случай на 1–1.5 млн. человек. При этой форме заболевания ЛПНП-рецепторы практически полностью отсутствуют или не функционируют.

Основные признаки заболевания следующие:

- ксантоматоз сухожилий;
- появление эруптивных ксантом на ягодицах, локтях, коленях, слизистой оболочке полости рта;
- отложение липидов на краю радужной оболочки наблюдается в возрасте до 30 лет;
- очень раннее развитие атеросклероза и ИБС (в возрасте до 20 лет, иногда даже в первые годы жизни);
- резко выраженная гиперхолестеринемия (содержание холестерина в крови обычно превышает 13 ммоль/л);
- гиперлипопротеинемия Па типа.

Пациенты с гомозиготной формой гиперхолестеринемии умирают, как правило, рано, в возрасте до 30 лет от ишемической болезни сердца.

Семейный дефект апопротеина В-100

Семейный дефект апопротеина В-100 — аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся уменьшением сродства ЛПНП к рецепторам В/Е (рецепторам к ЛПНП и ЛППП). Характер дефекта заключается в точечной мутации гена, кодирующего синтез рецепторов В/Е, вследствие чего в положении 3500 происходит замена аргинина на глютамин.

Клиническая картина дефекта апопротеина В-100 сходна с клиникой семейной гиперхолестеринемии. У пациентов с этим заболеванием рано развиваются атеросклероз артерий различной локализации и ИБС. Этому способствуют также увеличение периода полужизни ЛПНП и более выраженная их способность к модификации по сравнению с пациентами, не имеющими этого генетического дефекта апопротеина В-100. В отличие от семейной гиперхолестеринемии, при дефекте апопротеина В-100 обычно нет сухожильных ксантом. Гиперхолестеринемия колеблется в пределах 7–13 ммоль/л, выявляется Па тип гиперхолестеринемии.

Полигенная гиперхолестеринемия

Полигенная гиперхолестеринемия — это форма гиперхолестеринемии, обусловленная **сочетанным** действием дефектных белков нескольких генов и дополнительным влиянием некоторых внешних факторов (употребление обильной жирной пищи с большим содержанием холестерина и насыщенных животных жиров, гиподинамия). Эта форма гиперхолестеринемии считается наиболее распространенной.

Основные проявления полигенной гиперхолестеринемии:

- раннее развитие атеросклероза артерий, в том числе ИБС;
- отложение липидов по краю радужной оболочки;
- отсутствие ксантом;
- повышение содержания в крови холестерина, чаще в пределах 6.5–9.0 ммоль/л;
- гиперлипопротеинемия Па типа;
- частое обнаружение гиперхолестеринемии среди членов семьи пациента.

В последние годы появились сообщения, что в патогенезе полигенной гиперхолестеринемии может иметь значение патология генов, ответственных за синтез холестерина и желчных кислот (Ginsberg, Goldberg, 1998).

Семейная ЛП (а)-гиперлипопротеинемия

Семейная ЛП (а)-гиперлипопротеинемия характеризуется высоким содержанием в крови ЛП (а), что обычно сопровождается повышением уровня ЛПНП и холестерина, а также развитием Па типа гиперлипопротеинемии. Высокий уровень в крови ЛП (а) всегда коррелирует с высоким риском развития ИБС.

Семейная гипертриглицеридемия

Семейная гипертриглицеридемия — ауtosомно-доминантное заболевание, характеризующееся повышением содержания триглицеридов в крови. Лежащие в основе этого заболевания мутации генов не идентифицированы. Патогенез болезни заключается, с одной стороны, в снижении катаболизма **липопротеинов**, богатых триглицеридами, с другой — в гиперпродукции ЛПОНП. Семейная гипертриглицеридемия встречается с частотой 1 случай на 300 человек в популяции и характеризуется высоким содержанием в крови триглицеридов (2.8–8.5 ммоль/л), гиперлипопротеинемией IV типа (увеличение в крови количества ЛПОНП). Заболевание обычно протекает без выраженных клинических проявлений, хотя у многих больных наблюдаются признаки атеросклероза периферических артерий. Однако он развивается медленно, степень риска раннего развития ИБС не высока. Тем не менее, Carlson (1979) доказал высокую степень риска развития ИБС при семейной гипертриглицеридемии.

При семейной гипертриглицеридемии могут формироваться мелкие и плотные частицы ЛПОНП, являющиеся атерогенными. Нередко у больных обнаруживаются увеличенные в размерах частицы ЛПОНП, которые не могут проникать в стенку артерий и не атерогенны. Указанные особенности семейной гипертриглицеридемии объясняют различную степень риска раннего развития ИБС у различных больных. Для семейной гипертриглицеридемии не характерен ксантоматоз, но может наблюдаться отложение липидов по краю радужной оболочки.

Семейный дефицит липопротеиновой липазы

Семейный дефицит липопротеиновой липазы — ауtosомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением активности или полным отсутствием липопротеиновой липазы, вследствие чего наблюдается очень высокий уровень триглицеридов в крови. Заболевание встречается редко. Манифестация семейного дефицита липопротеиновой липазы начинается уже в самом раннем возрасте и включает:

- внезапные приступы абдоминальной боли, без четкой локализации, но нередко опоясывающего характера;
- часто рецидивирующий панкреатит с выраженной клинической симптоматикой;
- эруптивные ксантомы;
- гепатомегалию;
- спленомегалию;
- инфильтрацию костей пенистыми клетками;
- отложение липидов в сетчатке (при резко выраженной триглицеридемии);
- высокий уровень триглицеридов в крови (> 8.5 ммоль/л);
- гиперлипопротеинемии I или V типов;
- появление обусловленного хиломикронами сливкообразного слоя над супернатантом плазмы после 12-часового хранения ее в холодильнике при $t^{\circ} = + 4^{\circ}\text{C}$.

Как указывалось ранее, гепатомегалия и спленомегалия — характерные признаки заболевания. При недостаточности липопротеиновой липазы капилляры печени и селезенки перегружаются хиломикронами, клетки ретикулоэндотелиальной системы этих органов начинают интенсивно захватывать хиломикроны из крови, и это приводит к увеличению печени и селезенки.

Развитие панкреатита обусловлено тем, что поджелудочная железа секретирует определенное количество липазы в капилляры наряду с секрецией в 12-перстную кишку. Под влиянием липазы в капиллярах поджелудочной железы образуется большое количество продуктов расщепления триглицеридов, в частности, жирных кислот, которые могут подвергаться перекисному окислению с выделением свободных радикалов, обладающих цитотоксическим и провоспалительным действием.

Семейный дефицит апопротеина С-II

Семейный дефицит апопротеина С-II — аутомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит снижение активности липопротеиновой липазы в связи с дефицитом апопротеина С-II. Как указывалось ранее, апопротеин С-II является активатором липопротеиновой липазы. В связи с функциональным дефицитом липопротеиновой липазы резко нарушается гидролиз хиломикронов и ЛПОНП. Симптоматика семейного дефицита апопротеина С-II аналогична проявлениям семейного дефицита липопротеиновой липазы: рецидивирующий панкреатит, гепатоспленомегалия, эруптивные ксантомы, высокий уровень триглицеридов в крови (> 8.5 ммоль/л). С помощью метода гелеэлектрофореза выявляется отсутствие или резко выраженный дефицит апопротеина С-II. У гетерозиготных пациентов содержание апопротеина С-II в крови снижено менее значительно (всего лишь наполовину), и клиника заболевания менее выражена, а в некоторых случаях может отсутствовать, но уровень триглицеридов в крови умеренно снижен.

Электрофорез липопротеинов в полиакриламидном геле выявляет I или V тип гиперлипотеинемии при семейном дефиците апопротеина С-II.

Семейная комбинированная гиперлипидемия

Семейная комбинированная гиперлипидемия — врожденное аутомно-доминантное заболевание, характеризующееся выраженным полиморфизмом липидного спектра у пациентов и их близких родственников. Точная природа генетического дефекта не известна. Предполагается наличие мутаций или полиморфизма в области генов, кодирующих синтез липопротеина и апопротеинов A-I, C-III, A-IV. Существует также точка зрения, что в основе заболевания лежит гиперпродукция апопротеина B-100. Примерная частота заболевания — 1 случай на 100 человек.

Характерно разнообразие нарушений липидного обмена. у одних пациентов выявляется Па тип гиперлипотеинемии с изолированной гиперхолестеринемией, у других — IIb тип с повышением содержания

в крови холестерина и триглицеридов, у многих больных развивается гиперлипопротеинемия IV типа с изолированной гипертриглицеридемией. Такой же полиморфизм характерен и для родственников больных, т.е. в одной и той же семье наблюдаются различные типы гиперлипопротеинемии. Тип гиперлипопротеинемии может изменяться в течение жизни больного

Содержание холестерина в крови больных колеблется от 6.5 до 13 ммоль/л, а уровень триглицеридов — от 2.8 до 8.5 ммоль/л.

Заболевание предрасполагает к раннему развитию ИБС; от семейной гиперхолестеринемии отличается отсутствием ксантоматоза сухожилий.

Дисбеталипопротеинемия

Семейная дисбеталипопротеинемия (ремнантная гиперлипопротеинемия, гиперлипопротеинемия III типа) — редкое генетическое заболевание, передающееся **аутосомно-рецессивным** путем, характеризующееся гиперлипопротеинемией III типа, обусловленное нарушением катаболизма хиломикронов и ЛПОНП. Заболевание встречается с частотой 1 случай на 5000 населения. В основе заболевания лежит мутация гена, контролирующего синтез апопротеина Е, что приводит к появлению мутантной формы апо Е (апо Е2). Как известно, апопротеин Е обуславливает связывание **ремнантных** (остаточных) частиц, образующихся при катаболизме хиломикронов и ЛПОНП с апо В/Е и апо Е-рецепторами печени. Нормальный фенотип апо Е — это апо Е3.

Мутантная форма апо Е (апо Е2) слабо взаимодействует с указанными рецепторами, вследствие чего извлечение из крови ремнантных частиц снижается, уровень их в крови возрастает, что приводит к значительному повышению в крови содержания холестерина (обычно в пределах 6.5–13.0 ммоль/л) и триглицеридов (2.8–5.6 ммоль/л).

Ремнантные частицы, накапливающиеся при этом заболевании в крови, характеризуются при электрофорезе большей подвижностью, чем обычные ЛПОНП, и получили название β -ЛПОНП. Как правило, заболевание проявляется у взрослых, развитию клинической симптоматики часто способствуют злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз.

Основные проявления дисбеталипопротеинемии:

- **линейный ксантоматоз** складок ладоней и пальцев, появление бугристых ксантом другой локализации (в различных участках тела);
- **распространенный атеросклеротический** процесс с поражением коронарных артерий (что ведет к развитию ИБС), сонных, почечных артерий и артерий нижних конечностей;
- **гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия;**
- гиперлипопротеинемия III типа с повышенным количеством в крови ЛППП и нормальным количеством ЛПНП; на электрофо-реграмме сыворотки крови определяется широкая β -полоса (отсюда второе название — болезнь «широкой полосы»), которая обусловлена избытком ЛППП и **ремнантов** хиломикронов;

- выявление изоформы апопротеина Е — апо Е2;
- величина отношения ХСЛПОНП/триглицериды плазмы > 0.3 .

Другие виды первичных дислипидемий

Первичная гипоальфалипопротейнемия — нарушение обмена липопротеинов, характеризующееся снижением концентрации ХС ЛПВП и, следовательно, низким содержанием в крови альфалипопroteинов (ЛПВП). Заболевание обусловлено мутациями гена, кодирующего синтез апопротеина А-I. Этот ген локализован в хромосоме 11. Кроме того, гипоальфалипопroteинемия может быть обусловлена наследственным дефицитом фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (о роли этого фермента в синтезе α -липопротеинов или ЛПВП см. в разделе «Липопротеины высокой плотности»). Дефицит ЛПВП способствует раннему развитию атеросклероза артерий и ИБС. О дефиците ЛПВП можно говорить в том случае, если содержание холестерина ЛПВП в крови у мужчин ниже 0.9 ммоль/л, у женщин — ниже 1.2 ммоль/л. Обнаружить низкий уровень ЛПВП можно также при анализе результатов электрофореграммы липопротеинов крови.

Семейная гиперальфалипопroteинемия — врожденное нарушение обмена липопротеинов, характеризующееся повышением содержания в крови ЛПВП (альфа-липопротеинов).

Различают две патогенетические разновидности заболевания. Одна форма характеризуется активацией синтеза апопротеина А-I и, соответственно, ЛПВП. При этой форме гиперальфалипопroteинемии никаких клинических патологических симптомов не выявляется. Установлено, что при этой форме гиперальфалипопroteинемии значительно увеличивается продолжительность жизни (возможно, потому, что не развивается атеросклероз), поэтому первый вариант гиперальфалипопroteинемии называется еще синдромом долголетия.

Вторая разновидность семейной гиперальфалипопroteинемии обусловлена наследственным дефицитом белка, переносящего эфиры холестерина (его роль показана на рис. 5), при этом наиболее значительно возрастает фракция ЛПВП. Увеличение содержания в крови ЛПВП при дефиците белка, переносящего эфиры холестерина, обусловлено также замедлением скорости катаболизма апопротеинов А-I и А-II. Этот тип семейной гиперальфалипопroteинемии сопровождается высоким уровнем триглицеридов в крови, снижением содержания холестерина во фракциях ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП.

Клиническая симптоматика при дефиците белка, переносящего эфиры холестерина, скудна. В некоторых случаях может развиваться помутнение роговицы, а у отдельных больных — рано появляются признаки атеросклероза артерий различной локализации и ИБС.

Диагноз семейной гиперальфалипопroteинемии ставится на основании определения низкого содержания в крови холестерина ЛПВП, а также уменьшения содержания самой фракции ЛПВП при электрофорезе липопротеинов крови с последующей денситометрией их фракций.

Наиболее часто встречающимися первичными (наследственными) гиперлиппротеинемиями являются:

- семейная гиперхолестеринемия (чаще всего гетерозиготная форма);
- полигенная гиперхолестеринемия;
- первичная комбинированная гиперлипидемия.

Заподозрить наличие наследственной гиперлипотеинемии можно на основании следующих признаков:

- перенесенный инфаркт миокарда у лиц молодого возраста (особенно у женщин);
- наличие признаков атеросклеротического поражения артерий различной локализации у молодых лиц;
- указание в анамнезе на развитие ИБС у ближайших родственников в молодом возрасте.

Рекомендуется проводить тщательное исследование основных показателей метаболизма липопротеинов у лиц, имеющих вышеуказанные признаки предрасположенности к первичным гиперлипотеинемиям.

Другие редкие варианты генетически обусловленных нарушений метаболизма липидов представлены в табл. 10.

Вторичные дислипотеинемии

Вторичные дислипотеинемии (дислипидемии, гиперлипотеинемии) развиваются при ряде заболеваний и лечении некоторыми лекарственными препаратами. Наиболее часто гиперлипотеинемии возникают при сахарном диабете, нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности, гипотиреозе, ожирении.

Вторичные дислипотеинемии представлены в табл. 11.

Среди причин вторичных гиперлипотеинемии особое место занимает *сахарный диабет*. Атеросклероз очень часто осложняет сахарный диабет, в первую очередь сахарный диабет 2 типа. ИБС является одной из главных причин смертности больных сахарным диабетом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа в 3–4 раза выше, чем в общей популяции.

Нарушение липидного обмена при сахарном диабете характеризуется следующими особенностями:

- гипертриглицеридемия;
- низкий уровень ХС ЛПВП;
- гиперхолестеринемия;
- увеличение содержания в крови количества мелких частиц ЛПНП фенотипа В, которые модифицируются (подвергаются окислению, пероксидации, гликированию) и резко нарушают функцию эндотелия.

Особенностями нарушения липидного обмена при *патологии почек* является развитие выраженной гиперхолестеринемии при нефротическом синдроме и гипертриглицеридемии при хронической почечной недостаточности.

Табл. 10. Редкие генетические нарушения метаболизма липидов (Ginsberg, Goldberg, 1998)

Заболевание	Возраст, в котором появляется клиника	Характер липидных нарушений в плазме	Основные клинические проявления	Патогенез
Гипобеталипопротеинемия, абеталипопротеинемия	В раннем детстве	Очень низкие уровни холестерина и триглицеридов	Нарушение всасывания жиров , атаксия, нейропатия, пигментный ретинит, акантоцитоз	Дефект синтеза или секреции апопротеина В приводит к снижению уровня или отсутствию хиломикрон ов, ЛПОНП и ЛПНП в плазме
Тэнжирская болезнь	В детстве	Низкий уровень холестерина, содержание триглицеридов нормальное или незначительно повышено	Увеличение миндалин, поражение роговицы, рецидивирующая лолиней-ропатия	Нарушение захвата и/или удаления макрофагами холестерина, увеличение клиренса апо А-I
Дефицит лецитинхоле-стеринацилтрансфе-разы (болезнь «рыбьего глаза»)	Взрослые люди в молодом возрасте	Вариабельный уровень общего холестерина плазмы с заметным снижением эстерифицированного холестерина, повышенный уровень ЛПОНП, нарушение структуры всех липопротеинов	Помутнение роговицы, гемолитическая анемия, почечная недостаточность, раннее развитие атероскле-роза	Снижение активности лецитинхоле-стеринацилтрансферазы в плазме ведет к накоплению неэстерифици-рованного холестерина в плазме и тканях
Церебрально-сухожильный ксантоматоз	В молодом возрасте	Нет	Прогрессирующая мозжечко-вая атаксия, деменция, парез спинного мозга, снижение интеллекта, ксантоматоз, катаракта	Дефект синтеза первичных желчных кислот в печени ведет к увеличению синтеза в печени холестерина и холестанола , которые накапливаются в головном мозге, сухожилиях и других тканях
Ситостеролемия	В детском возрасте	Повышенные уровни стеролов в плазме, повышенный или нормаль-ный уровень холестерина, нормальный уровень триглицеридов	Ксантоматоз сухожилий	Увеличение всасывания в кишечни-ке пищевого холестерина, ситостерола и других растительных стеролов с накоплением в плазме и сухожилиях

Табл. 11. Причины вторичных дислипидемий (Ginsberg, Goldberg, 1998)

Гиперхолестеринемия	
Гипотиреоз	Неврогенная анорексия
Обструктивные заболевания желчевыводящих путей	Лекарственные средства: прогестерон, циклоспорин, тиазиды
Нефротический синдром	
Гипертриглицеридемия	
Ожирение	Сепсис
Сахарный диабет	Беременность
Хроническая почечная недостаточность	Острый гепатит
Липодистрофия	Системная красная волчанка
Болезни накопления гликогена	Моноклональная гаммапатия: множественная миелома, лимфома
Алкоголь	Лекарственные средства: эстрогены; изотретиноин; β -адреноблокаторы; глюкокортикоиды; смолы, связывающие желчные кислоты; тиазиды
Подвздошнокишечный анастомоз	
Стресс	
Гипохолестеринемия	
Нарушение всасывания в тонкой кишке (мальабсорбция)	СПИД
Пониженное питание	Туберкулез
Миелопролиферативные заболевания	Моноклональная гаммапатия
	Хронические заболевания печени
Снижение ЛПВП	
Недостаточное питание	Курение
Ожирение	β -Адреноблокаторы
	Анаболические стероиды

Гипотиреоз чаще всего характеризуется развитием гиперхолестеринемии и, соответственно, На типа гиперлипопроteinемии, но довольно часто могут развиваться также Гипертриглицеридемия и IIb тип гиперлипопроteinемии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Структура нормальных артерий

Стенка нормальной артерии имеет трехслойную структуру. Внутренний слой — интима — представляет собой монослой эндотелиальных клеток, примыкающих непосредственно к базальной мембране. Средний (мышечный) слой артериальной стенки, располагается непосредственно под эндотелием и внутренней эластической мембраной, далее следует адвентиция — наружная оболочка артерий.

Внутренний слой (интима) состоит из непрерывного пласта эндотелия толщиной в одну клетку и **субэндотелиального** пространства.

Эндотелиоциты располагаются на базальной мембране, которая содержит коллагеновые волокна. По мере старения человека в базальной мембране увеличивается количество коллагена, эластических волокон.

В норме **эндотелиоциты** довольно плотно прилежат друг к другу и образуют своеобразный барьер, препятствующий проникновению в сосудистую стенку различных веществ из крови. Однако нужные для нормального функционирования сосуда вещества благодаря наличию особых транспортных и **рецепторных** механизмов поступают из крови, причем не через **межэндотелиальные** промежутки.

Эндотелиальные клетки создают поверхность, непосредственно контактирующую с клетками крови. Эндотелий постоянно подвергается **внутрисосудистому** давлению крови и воздействию самого тока крови. В норме ток крови **ламинарный**, в патологических условиях он становится турбулентным, и это существенно влияет на состояние мембран **эндотелиальных** клеток, их проницаемость и внутриклеточный метаболизм. Эндотелий чрезвычайно гетерогенен в структурном и функциональном отношении. Функции эндотелиальных клеток сложны и многогранны.

Наиболее важными и имеющими отношение к механизмам развития атеросклероза можно считать следующие функции:

- **рецепторно-информационная**, выполняемая многочисленными рецепторами, расположенными на поверхности эндотелиоцитов и воспринимающими различные химические агенты, **вазоактивные** сигналы, механические факторы, имеющие отношение к функционированию всех слоев артерии. Сюда же следует отнести и способность эндотелия фиксировать на своей поверхности различные гуморальные факторы;
- продукция **вазоконстрикторных** и **вазодилатирующих** веществ;
- участие в процессах адгезии, агрегации тромбоцитов, свертывании крови и обеспечении **антикоагуляционного** потенциала нормально функционирующего внутреннего слоя артерии;
- иммунологическая.

Эндотелий принимает активное участие в регуляции тонуса сосудов. Эндотелий продуцирует **вазодилатирующие** факторы: азота оксид (**эндотелиальный** сосудорасширяющий фактор), **эндотелиальный** фактор гиперполяризации, **адреномедулин**, **натрийуретический** пептид **С-типа**, **простагланнины**. Эти вещества активно расширяют сосуды и, кроме того, оказывают **антиагрегантное** действие.

Наряду с этим, в эндотелии продуцируются вещества, оказывающие сильное сосудосуживающее действие: **эндотелин**, **простагландин H_2** , **супероксид-анион**, **эндоперекиси**, **тромбоксан** (вырабатывается также тромбоцитами). Кроме того, в эндотелиальных клетках присутствует ангиотензинпревращающий фермент, под влиянием которого на поверхности эндотелия происходит превращение

ангиотензина-I в ангиотензин-II — мощное сосудосуживающее вещество. Названные выше вазоконстрикторные вещества обладают также способностью повышать агрегацию тромбоцитов.

Подробнее о роли эндотелия в регуляции артериального тонуса см. в главе «Артериальная гипертензия».

Эндотелий играет огромную роль в гемостазе, так как продуцирует вещества, обладающие как противосвертывающими и антиагрегантными свойствами, так и прокоагулянтными и проагрегационными эффектами (рис. 6).

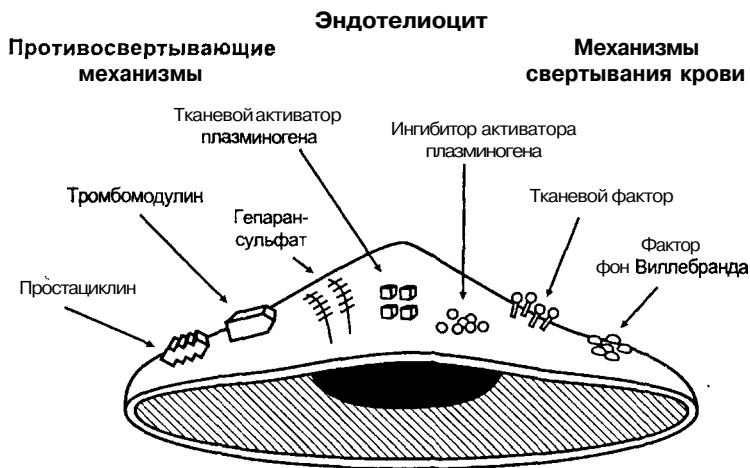


Рис. 6. Антикоагулянтные и прокоагулянтные свойства эндотелия (Libby, 2001, с изм.).

Нормально функционирующий эндотелий препятствует свертыванию крови и активации агрегации тромбоцитов, обеспечивая тем самым свободный ток крови по сосудам. **Антикоагулянтный и антиагрегационный** эффекты обеспечиваются продукцией эндотелием следующих веществ:

- простагландина простациклина, являющегося наиболее сильным ингибитором агрегации тромбоцитов, действующим через увеличение содержания ц-АМФ; простациклин обладает и вазодилатирующей активностью;
- азота оксида, ингибирующего не только агрегацию, но и адгезию тромбоцитов, активируя в них растворимую гуанилатциклазу; азота оксид обладает также вазодилатирующим эффектом;
- ингибитора пути тканевого тромбопластина; блокирующего факторы свертывания Ха и XIIa;

- тканевого активатора плазминогена (эндотелиоциты захватывают циркулирующий в крови глю-плазминоген и превращают его в лиз-плазминоген, который более эффективно превращается в плазмин под действием тканевого активатора, синтезируемого эндотелием и присутствующего в высоких концентрациях на его поверхности);
- **тромбомодулина** (тромбомодулин связывает тромбин и лишает его тромбогенных свойств, комплекс тромбомодулин — тромбин активирует протеин С, который в свою очередь вместе с протеином S инактивирует факторы Va и Villa);
- гепарасульфата и аналогов гепарина, которые значительно изменяют структуру антитромбина — III и повышают его способность ингибировать тромбин и факторы свертывания Ха, IXa и XIIa. Наряду с этим эндотелиоциты вырабатывают также вещества, обладающие прокоагулянтным и проагрегационным эффектами:
- фактор Виллебранда (способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, связываясь с рецепторами тромбоцитов GP IIb/IIIa и GP Ib; стабилизирует молекулу антигемофильного фактора VIII: С и препятствует быстрому его выведению из кровотока) — подробно о факторе Виллебранда см. в разделе «Физиологические основы гемостаза»;
- **тканевой тромбопластин**;
- ингибитор активатора плазминогена;
- **тромбоксан** (вырабатывается также тромбоцитами) — повышает агрегацию тромбоцитов;
- факторы свертывания V и XI (предполагается, что они синтезируются не только печенью, но и эндотелиоцитами);
- фактор активации тромбоцитов;
- **эндотелин** (вызывает спазм сосудов и повышает агрегацию тромбоцитов).

Кроме того, эндотелиоциты связывают факторы Va, IXa, Ха и, возможно, активируют путем протеолиза фактор XII.

Эндотелиоциты играют также важную роль в осуществлении клеточных форм иммунного ответа через представление антигена Т-лимфоцитам и путем привлечения клеток, участвующих в воспалительном ответе (Butcher, Picker, 1996).

Средний слой (мышечный) — располагается под эндотелием, между внутренней («базальной») и наружной эластической мембранами. Обе мембраны состоят из эластических волокон, они **фенестрированы** и имеют большое количество каналов, через которые могут проникать различные вещества.

Средний слой состоит из гладкомышечных клеток. В артериях эластического типа слои гладкомышечных клеток чередуются с эластическими волокнами, и образуются своеобразные сэндвичи — **гладкомышечные** волокна располагаются между эластическими.

В артериях мышечного типа гладкомышечные клетки окружены **коллагеновым матриксом**, но хорошо организованные концентричес-

кие слои эластических волокон отсутствуют, в отличие от артерий эластического типа (рис. 7).

Гладкомышечные клетки способны вырабатывать collagen в больших количествах, растворимый и нерастворимый эластин, эластические волокна, **протеогликаны**. Гладкомышечные клетки в определенных условиях могут стать основным источником соединительной ткани в стенке сосуда. Гладкомышечные клетки чрезвычайно активны; обладают **контракtilной** способностью, **метаболизируют** глюкозу путем аэробного и анаэробного гликолиза. В то же время, в **гладкомышечных** клетках происходят **катаболические** процессы, они содержат **катаболические** ферменты (лизосомальные протеазы, фибринолизины).

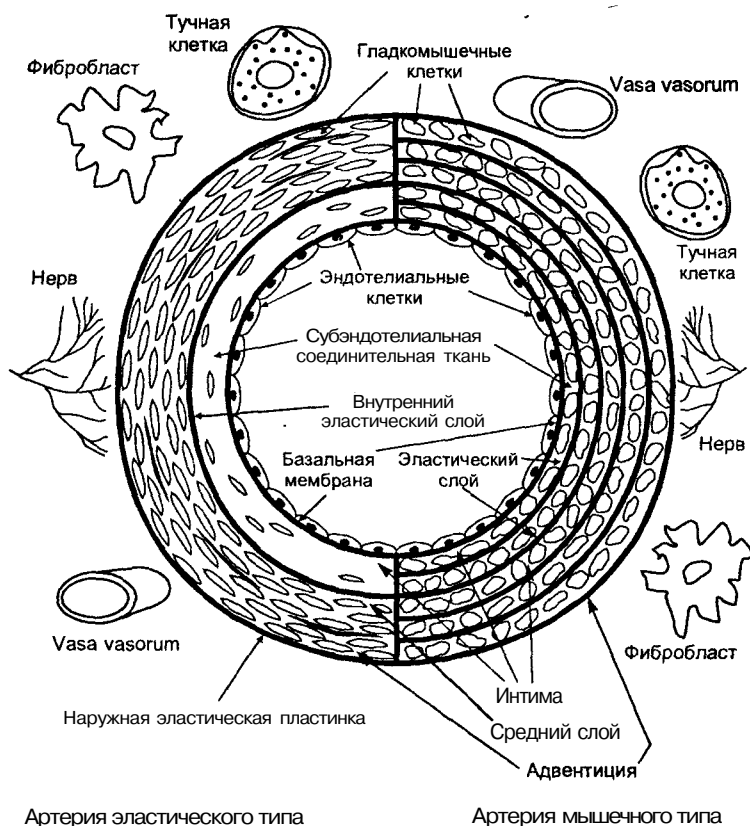


Рис. 7. Структура **нормальных** артерий.

Наружный слой (tunica adventitia) — поверхностный слой (оболочка) артерии, который располагается сразу за наружной эластической мембраной. Адвентиция состоит из большого количества коллагеновых и эластических волокон, фибробластов. В адвентиции расположены также сосуды (vasa vasorum) и нервные волокна.

Механизмы развития атеросклероза и его морфологические проявления

В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза. Существует больше 10 теорий, каждая из которых детально обосновывает ведущую роль, как правило, какого-либо одного фактора. Наиболее значительными можно считать следующие теории. Прежде всего, это *липидно-инфильтрационная* теория Н. Н. Аничкова (1913), согласно которой атеросклероз развивается вследствие инфильтрации в стенку артерий экзогенного (пищевого) холестерина. В последующем Н. Н. Аничков и С. С. Халатов (1946) сформулировали инфильтративно-комбинационную теорию патогенеза, согласно которой в развитии заболевания большую роль играет не только (и не столько) пищевой, но и эндогенный холестерин, а также белково-липидные взаимоотношения и нарушения регулирующего влияния нейроэндокринных механизмов.

Дьюгид (1946) развил и усовершенствовал *тромбогенную* теорию Рокитанского, согласно которой вначале образуется пристеночный тромб, а далее формируется атеросклеротическая бляшка, и эти процессы взаимосвязаны.

Академик И. В. Давыдовский (1969) считал атеросклероз не заболеванием, а «*природно-видовым* возрастным явлением», при котором наступают атрофия, деструкция, пониженный метаболизм тканей артерий и резкое повышение проницаемости стенки артерий для крупномолекулярных белков плазмы. По мнению И. В. Давыдовского, атеросклероз является отражением *процессов старения* организма.

Ross и Harker (1976) предложили рассматривать атеросклероз как *воспалительное заболевание* с нарушением проницаемости и повреждением эндотелия в ответ на разнообразные метаболические, механические, химические или инфекционные повреждения. В настоящее время действительно есть основания считать, что в атеросклеротической бляшке развивается воспалительный процесс, являющийся одним из факторов, влияющих на эволюцию атеросклеротического процесса. Сейчас широко обсуждается также роль инфекционных агентов в развитии атеросклероза.

Весьма популярными являются иммунологическая концепция развития атеросклероза, *перекисная, моноклональная, генетическая* теории.

Согласно *иммунологической* концепции, повреждение эндотелия сосудов и развитие атеросклеротического процесса обусловлено взаимодействием компонентов липидного обмена и иммунных факторов.

Перекисная теория рассматривает развитие атеросклероза как результат резко выраженной активации процессов **перекисного окисления липидов** в стенке артерий и агрессивного воздействия продуктов свободно-радикального окисления.

Моноклональная гипотеза предполагает, что атерогенез — это своеобразный процесс **неоплазии**, развивающийся под воздействием митогенов, а атерома — это доброкачественная опухоль.

Огромную роль в развитии атеросклероза играют также *генетические факторы*.

Каждая из указанных теорий имеет определенные клинические подтверждения и научное обоснование, но ни одна из них не является всеобъемлющей и не может как монотеория объяснить все механизмы развития атеросклероза. Правильнее было бы считать, что комплексное воздействие патогенетических факторов, отраженных в этих концепциях, вызывает развитие атеросклероза, и эта точка зрения будет изложена далее.

В 1995 г. Стэри (*Stary*) предложил классификацию типов атеросклеротических поражений, которые можно рассматривать как стадии развития атеромы. Эта классификация признана большинством кардиологов мира (табл. 12).

Табл. 12. Классификация типов (стадий) атеросклеротических поражений (Stary, 1995)

Типы (стадии)	Морфологическая характеристика
Тип I — начальные поражения	Изменения в эндотелии, наличие отдельных пенистых клеток
Тип II — липидные полосы	Скопление пенистых клеток макрофагального и миоцитарного (из гладкомышечных клеток) происхождения, перегруженных липидами и образующих липидные пятна и липидные полосы
Тип III — переходные поражения	Сходен со II-м типом, но в отличие от него, появляются внеклеточные липидные депозиты
Тип IV — атерома	Атерома со сформировавшимся липидным ядром
Тип V — фиброатерома	Фиброатерома имеет липидное ядро и фиброзную «покрышку»
Тип VI — осложненная фиброатерома	Разрывы бляшки, кровоизлияния в бляшку, интрамуральные тромбозы

Начальные этапы (стадии) развития атеросклероза

Внеклеточная аккумуляция липидов в интиме артерий и их модификация

Атеросклеротическое поражение артерий начинается с накопления малых липопротеиновых частиц, богатых холестерином (ЛПНП), в интиме артерий (рис. 8.1). Аккумуляция липопротеиновых частиц обус-

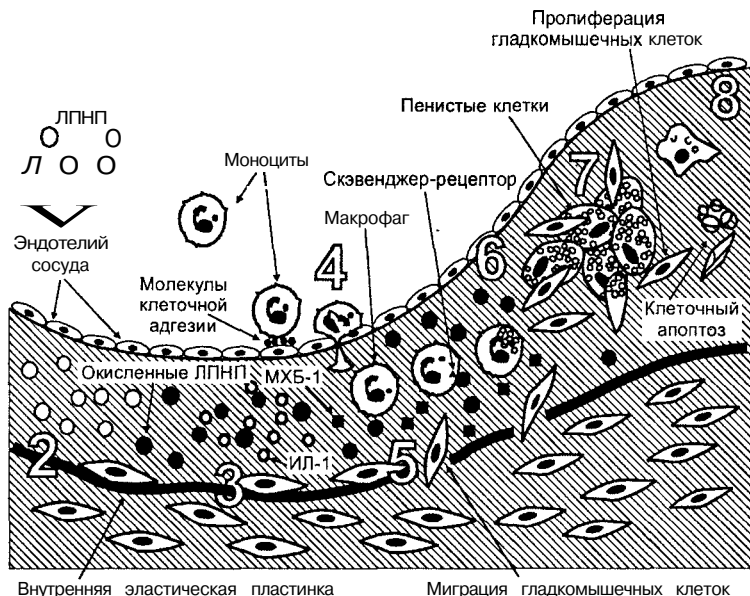


Рис. 8. Схема развития атеросклеротической бляшки.

ловлена, с одной стороны, повышенной проницаемостью эндотелия, с другой стороны, связыванием липопротеиновых частиц с компонентами экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего с молекулами одного из протеогликанов — гепарансульфата.

Чем обусловлено проникновение липопротеинов в интиму артерий? В настоящее время наиболее популярной является теория, которая рассматривает развитие атеросклероза, по крайней мере, первоначальные его этапы, как реакцию на повреждение эндотелия. При этом термин повреждение предполагает не механическую травму эндотелия, а его дисфункцию, проявляющуюся повышением проницаемости и адгезивности, увеличением секреции прокоагулянтов и сосудосуживающих веществ.

Факторами, вызывающими дисфункцию эндотелия артерий, могут быть: артериальная гипертензия; изменения гемодинамики (гидравлический удар потока крови по эндотелиальному слою в местах бифуркации, изгибов, сужений, ветвлений артерий); значительное увеличение содержания в крови липопротеинов, богатых холестерином; курение, гипоксия и гипоксемия различного генеза; высокий уровень в крови гомоцистеина, обладающего высокой эндотелиотоксичностью; вирусная инфекция и др.

Вышеуказанные и, возможно, другие, пока неизвестные факторы приводят к разрыхлению и истончению защитного гликокаликса на

поверхности эндотелиальных клеток, расширению межэндотелиальных щелей, отеку субэндотелиального слоя интимы, разединению его клеток и волокнистых структур.

В норме межэндотелиальные промежутки очень узки и непроницаемы для липопротеинов. Однако под влиянием поступления в кровь вазоактивных веществ — катехоламинов, ангиотензина II, серотонина, эндотелина и других, а также под воздействием выраженной гиперхолестеринемии межэндотелиальные промежутки раскрываются, и частицы ЛПНП проникают в интиму артерий.

Липопротеиновые частицы, проникшие в экстрацеллюлярное пространство интимы и связанные с протеогликанами, подвергаются модификации (рис. 8-2). К модифицированным липопротеинам относятся гликозилированные ЛП, перекисно-модифицированные ЛПНП, аутоиммунные комплексы ЛП-антитело, продукты ограниченного протеолиза ЛП, десиалированные ЛПНП, комплексы ЛПНП с гликозаминогликанами, агрегированные ЛП. Модификация липопротеинов происходит не только в интиме артерий, но и в крови. Наибольшее значение в развитии атеросклероза имеют такие, происходящие в интиме разновидности химической модификации ЛПНП, как гликозилирование и пероксидация.

Гликозилирование (гликирование) ЛПНП представляет собой неферментативное ковалентное присоединение глюкозы к ϵ -аминогруппе белка. Установлено, что этому виду химической модификации подвержены все классы ЛП, но наиболее значительно — ЛПНП и ЛПВП. Процесс гликирования липопротеинов особенно интенсивно протекает при сахарном диабете.

Как указывалось выше, гликирование ЛПНП происходит также в плазме крови, и это приводит к нарушению взаимодействия ЛПНП с апо В, Е-рецепторами клеток, замедлению катаболизма и, следовательно, к развитию гиперлиппротеинемии и гиперхолестеринемии.

Гликированию подвергаются в крови также ЛПВП, это, в свою очередь ведет к ускорению катаболизма ЛПВП и развитию гипо- α -липпротеинемии.

Конечные продукты гликирования ЛПНП способствуют развитию атеросклероза. Установлено (Baynes, 1991), что они резко повышают проницаемость эндотелия, увеличивая межэндотелиальные промежутки, способствуют адгезии на эндотелии клеток крови, активируют хемотаксис моноцитов и макрофагов в стенку артерий, а также пролиферацию гладкомышечных клеток.

Пероксидация (перекисное окисление) липопротеинов низкой плотности — важнейший фактор развития атеросклероза. В организме постоянно образуются свободные радикалы $O_2^{\cdot-}$, $HO_2^{\cdot}$ и HO , которые вызывают образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина липопротеинов низкой плотности. Эти процессы усиливаются при атеросклерозе. Пероксидация ЛПНП приводит к глубокой их модификации и сопровождается образованием гидроперекисей,

малонового диальдегида, лизофосфолипидов, оксистеролов, альдегидных продуктов. Образовавшиеся гидроперекиси жирных кислот реагируют также с аминокруппами апопротеинов В ЛПНП. Липопротеины низкой плотности, подвергшиеся перекисидации, приобретают повышенное сродство к скэвенджер-рецепторам макрофагов, обладают выраженной цитотоксичностью, кроме того, ингибируют продукцию эндотелиального расслабляющего (вазодилатирующего) фактора. Все это делает ЛПНП высокоатерогенными.

Перекисидация ЛПНП происходит и в циркулирующей крови, а продукты перекисидации повреждают эндотелиоциты. Перекисной модификации подвергаются также ЛПОНП и ЛП (а), что значительно повышает атерогенность этих липопротеинов. Развитию процессов перекисидации липопротеинов способствует снижение активности антиоксидантной системы (дефицит основного антиоксиданта альфа-токоферола, бетакаротина, убихинона-10, ликопена). В этих условиях ЛПНП и другие липопротеины очень легко вступают в реакции перекисного окисления.

Окисленные ЛПНП стимулируют продукцию эндотелиоцитами хемоаттрактантных белков для моноцитов.

Скопление лейкоцитов и образование пенистых клеток

Следующим этапом атерогенеза является инфильтрация интимы циркулирующими лейкоцитами — моноцитами (они далее трансформируются в макрофаги), которые затем захватывают модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Согласно данным Hansson и Libby (1996), вместе с моноцитами в интиму также мигрируют и накапливаются в очагах атеросклеротического поражения Т-лимфоциты. Взаимодействию моноцитов и Т-лимфоцитов с эндотелиальными клетками и последующему их проникновению в субэндотелиальное пространство предшествует адгезия этих клеток к поверхности эндотелия. Адгезия происходит при участии специальных адгезивных молекул (рис. 8.3) и некоторых цитокинов. В развитии атеросклероза принимают участие две группы молекул адгезии — селектины и молекулы суперсемейства иммуноглобулинов. Селектины представляют собой семейство Ca^{2+} -зависимых трансмембранных лектинов первого типа, экспрессированных на эндотелиоцитах и лейкоцитах, и включает Р-селектин, Е-селектин и L-селектин.

Р-селектин постоянно синтезируется эндотелиоцитами и содержится также в а-гранулах тромбоцитов. К Р-селектину на поверхности лейкоцитов — моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов имеются соответствующие лиганды-гликопротеины (PSGL-1 — P-selectinglycoprotein ligand-1). Именно Р-селектины принимают наибольшее участие в адгезии лейкоцитов.

Е-селектин в обычных условиях не экспрессируется на эндотелиоцитах, но при действии интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и интерферона- β начинается его синтез, и он появляется на поверхности эндотелиоцитов. Лигандами для Е-селектина являются сialiзироанные

олигосахариды — сиалил-Льюис X, которые расположены преимущественно на гранулоцитах и в меньшем количестве на моноцитах и Т-лимфоцитах — клетках памяти. Е-селектины, таким образом, способствуют адгезии и скоплению преимущественно полиморфноядерных лейкоцитов и, главным образом, на стадии раннего развития атеромы. Наибольшее значение Е-селектин имеет в развитии воспалительного поражения сосудов.

L-селектин экспрессирован практически на всех лейкоцитах, но не экспрессирован на эндотелиоцитах. На поверхности эндотелиоцитов имеются лиганды к L-селектину: MadCAM-1 — (mucosal addressin cell adhesion molecule-1); PSGL-1; GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1); CD-34; Sgp 200 (sulfated glycoprotein p200).

Большую роль в адгезии лейкоцитов к эндотелию играют адгезивные молекулы VCAM-1 и ICAM-1, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов.

VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules, адгезивные молекулы сосудистой стенки) продуцируются только эндотелиальными клетками. Эти адгезивные молекулы взаимодействуют со специфическими лигандами с интегринами VLA-4 (very late antigen-4), расположенными на поверхности моноцитов и Т-лимфоцитов. Молекулы адгезии VCAM-1 принимают участие в развитии ранних стадий атеросклеротического поражения. Лизофосфатидилхолин, входящий в состав окислительно модифицированных ЛПНП, может увеличивать экспрессию VCAM-1. Ламинарный ток крови в нормальных сосудах подавляет экспрессию VCAM-1, что обусловлено влиянием азота оксида, продуцируемого эндотелием неповрежденных сосудов. Азота оксид ограничивает экспрессию VCAM-1.

ICAM-1 (intercellular adhesion molecules, молекулы межклеточной адгезии) вырабатываются не только эндотелиальными клетками, но и активированными гладкомышечными клетками и макрофагами. Эти адгезивные молекулы взаимодействуют с лигандами CD 11a integrin (LFA-1) и CD11b integrin (Mac-1), расположенными на всех типах лейкоцитов. Цитокины интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли увеличивают экспрессию ICAM-1 и VCAM-1. Данные о молекулах адгезии суммированы в табл. 13.

Адгезия лейкоцитов к эндотелиоцитам является стадийным процессом и включает привлечение лейкоцитов к эндотелию из крови и образование слоя лейкоцитов, перекатывание их по поверхности эндотелия, плотное прилипание лейкоцитов к эндотелию и затем трансэндотелиальную миграцию (т.е. проникновение лейкоцитов в субэндотелиальное пространство интимы).

Как указывалось ранее, важнейшими лейкоцитарными клетками, проникающими через межэндотелиальные промежутки, являются моноциты. Миграция лейкоцитов в субэндотелиальное пространство происходит под влиянием хемоаттрактантных цитокинов или хемокинов (Luster, 1998), а также под влиянием модифицированных липопротеиновых частиц низкой плотности.

Табл. 13. Молекулы адгезии, принимающие участие в развитии атеросклероза

Наименование адгезивных молекул	Источник синтеза	Лиганды	Вид клеток, с которыми взаимодействуют адгезивные молекулы
P-селектин	Эндотелиоциты, тромбоциты	PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1)	Моноциты, лимфоциты, гранулоциты
E-селектин	Эндотелиоциты, только при действии интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, интерферона β	Сиалил-Пьюис X	Преимущественно гранулоциты, в меньшей мере — моноциты, Т-лимфоциты (клетки памяти)
L-селектин	Все виды лейкоцитов	MadCAM-1- (mucosal addressin cell adhesion molecule-1); PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1), Sgp 200 (sulfated glycoprotein p200); GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1); CD-34	Эндотелиоциты
VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules, адгезивные молекулы сосудистой клетки)	Эндотелиоциты	VLA-4 (very late antigen-4)	Моноциты, Т-лимфоциты
ICAM-1 (intercellular adhesion molecules, молекулы межклеточной адгезии)	Эндотелиоциты, активированные гладкомышечные клетки, макрофаги	CD 11a integrin (LFA-1) CD 11b integrin (Mac-1)	Все типы лейкоцитов

В настоящее время известны две группы хемокинов, которые способствуют скоплению мононуклеарных лейкоцитов на начальных стадиях формирования атеросклеротического поражения. Одна группа хемокинов представлена моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 (МХП-1), который продуцируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и моноцитами в ответ на появление модифицированных окисленных ЛПНП или под влиянием других стимулов (рис. 8.4). МХП-1 может продуцироваться также гладкомышечными клетками под влиянием воспалительных медиаторов.

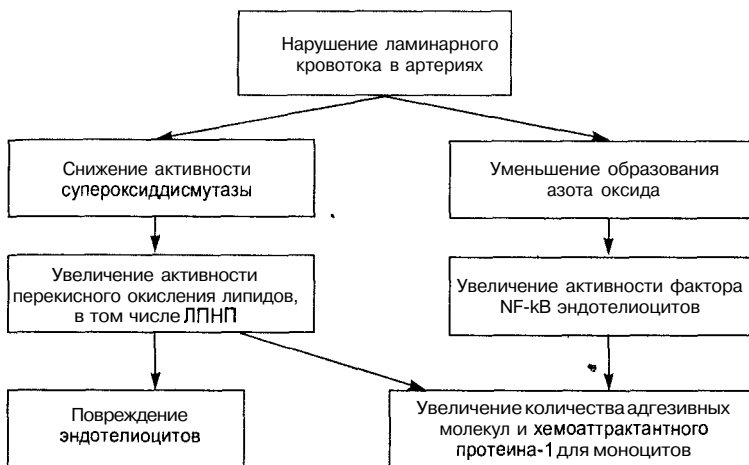
МХП-1 избирательно стимулирует прямую миграцию моноцитов в подэпителиальное пространство и вызывает их скопление.

Другая группа **хемоаттрактантных цитокинов** может вызывать скопление лимфоцитов в формирующихся **атеросклеротических очагах**. Этими **хемоаттрактантными цитокинами** для лимфоцитов являются **интерферон-индуцированный протеин-10 (ИИП-10)**, **интерферон-индуцированный Т-клеточный α -хемоаттрактант (ИИТХ)**; **монокин, индуцированный β -интерфероном**. **β -интерферон** стимулирует гены, кодирующие семейство этих трех **Т-клеточных хемоаттрактантов**.

Следует подчеркнуть, что процессу адгезии моноцитов в подэпителиальное пространство способствует нарушение ламинарного кровотока в артериях. Объясняется это следующими обстоятельствами. Нарушение ламинарного кровотока нарушает экспрессию генов, кодирующих синтез ферментов **супероксиддисмутазы** и **NO-синтазы**. Как известно, супероксиддисмутаза ингибирует активность перекисного окисления липидов, а под влиянием NO-синтазы образуется вазодилатирующий фактор — **азота оксид (NO)**, который наряду с вазодилатацией уменьшает образование эндотелием адгезивных молекул **VCAM-1**. Кроме того, азота оксид (NO) подавляет активацию фактора транскрипции **NF-kB** (nuclear factor-kappa B, **нуклеарный фактор каппа-В**), играющего ключевую роль в изменении активности индуцируемых генов **эндотелиоцитов**. Фактор транскрипции локализован в цитоплазме эндотелиоцитов и обеспечивает передачу сигнала из цитоплазмы в ядро клетки. Активация в **эндотелиоцитах NF-kB-фактора** приводит к усиленной экспрессии генов, кодирующих синтез **VCAM-1**, **хемоаттрактантного протеина-1** для моноцитов, **колониестимулирующего фактора** для макрофагов, **ингибитора активатора плазминогена-1**, **тканевого тромбопластина**, **интерлейкина-6,8** (Wulczyn, Krappmann, Scheidereit, 1996). Таким образом, активация фактора NF-kB способствует образованию и увеличению количества адгезивных молекул и **хемоаттрактантного протеина-1** для моноцитов.

Нарушение ламинарного кровотока в артериях вызывает нарушение синтеза супероксиддисмутазы, что способствует сохранению высокой активности перекисного окисления липидов, продукты которого оказывают **повреждающее** влияние на эндотелий. Наряду с этим, нарушение ламинарного кровотока вызывает нарушение образования в эндотелиоцитах азота оксида (возможно также снижение чувствительности сосудов к вазодилатирующему эффекту азота оксида), что в свою очередь способствует повышению активности фактора NF-kB и увеличению количества адгезивных молекул и **хемоаттрактантного протеина-1** для моноцитов (см. рис. 9). Существует также точка зрения о гиперпродукции азота оксида, что оказывает **повреждающее (цитотоксическое)** действие на **эндотелиоциты**.

Поступившие и скопившиеся в **субэндотелиальном пространстве** интимы моноциты превращаются в макрофаги, которые поглощают модифицированные **липопротеины** низкой плотности с помощью **скэвенджер-рецепторов** (рис. 8.4, 8.5) и превращаются в пенистые клетки.



Примечание: NF-kB — нуклеарный фактор транскрипции каппа-В.

Рис. 9. Влияние нарушений ламинарного кровотока в артериях на адгезию моноцитов к эндотелию.

Дифференциация моноцитов, пролиферация макрофагов и экспрессия на их поверхности скэвенджер-рецепторов индуцируются моноцитарным колониестимулирующим фактором (M-CSF)*.

Макрофаги могут связывать и подвергать распаду как неизмененные (нативные), так и модифицированные липопротеины низкой плотности. Нативные ЛПНП захватываются макрофагами с помощью апо В, Е-рецепторов, однако при этом не происходит накопления эфиров холестерина в макрофагах. Это объясняется функционированием механизма своеобразной обратной регуляции. При накоплении в макрофаге избытка холестерина угнетается синтез апо В, Е-рецепторов, что ведет к уменьшению связывания и захвата новых частиц нативных ЛПНП.

Совсем иначе ведут себя скэвенджер-рецепторы макрофагов. Скэвенджер-рецепторы захватывают модифицированные ЛПНП, но поступление их в макрофаг не регулируется механизмом отрицательной обратной связи. В макрофагах ЛПНП подвергаются катаболизму, в результате чего в клетке накапливаются свободный холестерин и эфиры холестерина. В результате захвата скэвенджер-рецепторами («рецепторами-мусорщиками») ЛПНП содержание в макрофагах холестерина нарастает прямо пропорционально концентрации ЛПНП в окружающей среде. Синтез собственного холестерина в макрофагах снижается,

* Этот фактор продуцируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и макрофагами в очаге атеросклеротического поражения. Определенную роль в пролиферации моноцитов (макрофагов) играет также лизолецитин окисленных липопротеинов низкой плотности после их захвата макрофагами с помощью скэвенджер-рецепторов.

так же, как и апо В, Е-рецепторов. Однако накопление холестерина за счет модифицированных ЛПНП продолжается, макрофаг перегружается холестерином, как свободным (неэстерифицированным), так и в виде эфиров (эстерифицированным). Перегруженные липидами макрофаги превращаются в пенистые клетки. Таким образом, именно модифицированные ЛПНП являются атерогенными.

Кроме рецепторов к апо В,Е-протеинам и скэвенджер-рецепторов макрофаги имеют на своей поверхности также рецепторы к ремнантам хиломикронов и ЛПОНП.

Нагружаясь липидами, макрофаги могут участвовать в выведении липопротеинов, аккумулированных в очаге развивающегося атеросклеротического поражения.

Однако при выраженной гиперлипидемии и накоплении липидов в стенке артерий эта функция макрофагов резко снижается.

Пенистые клетки, т.е. макрофаги, перегруженные липидами, в большинстве своем остаются в интиме артерий и погибают, подвергаются апоптозу — запрограммированной клеточной смерти. При этом происходит выделение накопленных в пенистых клетках эфиров холестерина, неэстерифицированного холестерина и кристаллов моногидрата холестерина. Эти процессы приводят к очаговым скоплениям холестерина в интиме артерий и создают предпосылки для развития липидных пятен, затем липидных полосок и в последующем атеросклеротических бляшек. Пенистые клетки являются также источником ряда цитокинов и эффекторных молекул, таких как супероксидный анион кислорода O_2^- и металлопротеиназы матрикса, имеющих значение в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений.

Дальнейшая эволюция атеросклеротического поражения

Миграция в интиму и пролиферация гладкомышечных клеток, накопление в них липидов

Дальнейшее развитие атеросклеротического поражения характеризуется миграцией в интиму гладкомышечных клеток и их пролиферацией (рис. 8.6).

В норме гладкомышечные клетки располагаются в tunica media (средней оболочке артерий) и выполняют сократительную функцию. Гладкомышечные клетки мигрируют в интиму под влиянием хемоаттрактантов, которые продуцируются макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами интимы артерий в ответ на появление в ней модифицированных липопротеинов низкой плотности. Наибольшее значение для миграции гладкомышечных клеток в интиму артерий имеет *тромбоцитарный фактор роста* (platelet-derived growth factor, PDGF), который секретируется не только тромбоцитами (они также могут проникать в интиму из крови), но и эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, макрофагами. PDGF является не только хемоаттрактантом, но и митогеном для гладкомышечных клеток. Далее мигрировавшие в интиму гладкомышечные клетки интенсивно пролиферируют под влиянием фактора роста фибробластов

и, возможно, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 (ИЛ-1). *Фактор роста фибробластов* (fibroblast growth factor, FGF) продуцируется макрофагами, гладкомышечными клетками, эндотелиоцитами. FGF стимулирует пролиферацию не только гладкомышечных клеток, но также профибробластов и эндотелиоцитов.

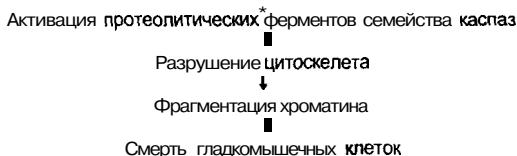
После миграции в интиму и пролиферации гладкомышечные клетки претерпевают ряд определенных изменений и приобретают новые свойства. Во-первых, они начинают продуцировать коллаген, эластин, гликозаминогликаны, т.е. соединительно-тканную основу будущей атеросклеротической бляшки. Во-вторых, гладкомышечные клетки приобретают способность к нерегулируемому захвату модифицированных ЛПНП без участия апо В,Е-рецепторов (эти рецепторы имеются на поверхности гладкомышечных клеток), путем прямого эндоцитоза, что приводит к накоплению в них эфиров холестерина. Сквэнджер-рецепторов гладкомышечные клетки не имеют. Перегруженные липидами гладкомышечные клетки трансформируются в макрофагоподобные миоинтимоциты, т.е. фактически превращаются в пенистые клетки миоцитарного происхождения.

Гладкомышечные клетки **секретируют** ряд биологически активных веществ — цитокинов и факторов роста: интерлейкин 1 (стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и гладкомышечных клеток); интерлейкин 6 (стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и превращение последних в плазматические клетки); моноцитарный хемоаттрактант 1; моноцитарный колониестимулирующий фактор; фактор роста, идентичный фактору роста тромбоцитарному; трансформирующий фактор роста- β ; фактор роста фибробластов.

Гибель гладкомышечных клеток в процессе атерогенеза

В процессе атерогенеза в развивающейся атероме наряду с пролиферацией гладкомышечных клеток наблюдается их гибель — апоптоз (запрограммированная клеточная смерть). Апоптоз гладкомышечных клеток стимулируется провоспалительными цитокинами и протекает с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). В очаге атеросклеротического поражения наблюдается скопление цитотоксических Т-лимфоцитов. На поверхности этих лимфоцитов экспрессируется Fas-лиганд, взаимодействующий с Fas-рецептором гладкомышечных клеток. Fas-рецептор содержит «домен смерти», необходимый для передачи сигнала, приводящего к апоптозу. Процесс апоптоза гладкомышечных клеток развивается по следующей схеме.

Взаимодействие Fas-лиганда Т-лимфоцитов и Fas-рецептора гладкомышечных клеток



Во время гибели гладкомышечной клетки, перегруженной липидами, происходит выделение липидов в субэндотелиальное пространство интимы.

Накопление экстрацеллюлярного матрикса в формирующемся очаге атеросклеротического поражения

Мигрировавшие в интиму и пролиферирующие гладкомышечные клетки участвуют в формировании экстрацеллюлярного соединительного матрикса будущей атеросклеротической бляшки в очаге поражения артериальной стенки. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭМ) включает в себя межтоточный коллаген I и III типов, протеогликаны (версикан, бигликан, аггрекан, декорин) (Wight, 1995), эластин. Все эти компоненты ЭМ продуцируются гладкомышечными клетками под влиянием тромбоцитарного ростового фактора (PDGF) и трансформирующего ростового фактора- β (transforming growth factor-beta, TGF- β). Оба фактора продуцируются тромбоцитами, а также эндотелиальными и гладкомышечными клетками, макрофагами. Биосинтез ЭМ находится в определенных взаимоотношениях с процессами его катаболизма, осуществляемыми ферментами матриксными металлопротеиназами (коллагеназой, желатиназой, стромелизином), а также ферментами катепсинами S и K эластолитическими. Металлопротеиназы вырабатываются макрофагами под влиянием T-лимфоцитов.

Растворение ЭМ металлопротеиназой играет определенную роль в миграции гладкомышечных клеток из меди и интимы через тонкий ЭМ и богатую эластином внутреннюю эластическую мембрану. В поврежденных артериях наблюдается гиперэкспрессия ингибиторов металлопротеиназ, что может тормозить аккумуляцию гладкомышечных клеток в интиму.

Растворение ЭМ, вероятно, играет определенную роль в ремоделировании артерий, которое сопутствует увеличению повреждения. На начальных этапах атероматозного повреждения рост бляшки наблюдается преимущественно снаружи от ламинарного потока в артериях, в то время, как рост внутрь приводил бы к резкому ограничению ламинарного потока — ламинарному стенозу. Ламинарный стеноз развивается, когда растущая бляшка на 40% уменьшает диаметр артерии. Такой рост интимы снаружи от ламинарного потока приводит к увеличению калибра артерии. Это так называемое позитивное ремоделирование или компенсаторное увеличение сопровождается повышением синтеза ЭМ для обеспечения кругового роста артерий.

Ангиогенез в очаге атеросклеротического поражения

Характерной особенностью атеросклеротического поражения по мере его прогрессирования является развитие обильного сплетения микрососудов в атеросклеротической бляшке. Формирование сосудистой сети обусловлено влиянием факторов ангиогенеза, к которым относятся экспрессируемые в атероме основные и кислые факторы роста фибробластов, эндотелиальный ростовой фактор, онкостатин M (Vasse,

Pourtau, Trochon, 1999). Формирующаяся новая микроваскулярная сеть может способствовать развитию различных осложнений. Сосуды этой сети создают на своей поверхности обильные скопления лейкоцитов («лейкоцитарные пробки»), что способствует проникновению лейкоцитов, в том числе моноцитов, в сформировавшуюся атерому и развитию в ней в последующем асептического воспаления. Эндотелий вновь сформированных сосудов продуцирует в большом количестве адгезивные молекулы (о их роли см. выше). Вновь образованные сосуды могут легко разрываться и приводить к **знутрибляшечным** кровоизлияниям. Кроме того, новые сосуды характеризуются резко повышенной проницаемостью и повышенной способностью к образованию в них микротромбов. Образовавшийся тромбин может стимулировать пролиферацию **гладкомышечных** клеток и выделение из них **цитокинов** и ростовых факторов.

Роль ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II в атерогенезе

Как известно, ренин-ангиотензиновая система представлена не только в плазме крови, но и в кровеносных сосудах и сердце. В **эндотелиоцитах** продуцируется **ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)**, под влиянием которого на поверхности **эндотелиоцитов** происходит превращение ангиотензина I в ангиотензин II.

Установлено, что ангиотензин участвует не только в развитии артериальной гипертензии, но и атеросклероза, Ангиотензин II оказывает следующие атерогенные эффекты:

- усиливает проницаемость эндотелия, активизирует адгезивные молекулы, рост, пролиферацию и миграцию в интиму гладкомышечных клеток, а также макрофагов, моноцитов;
- активизирует продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки;
- модифицирует ЛПНП, способствует их поглощению макрофагами с помощью **скэвенджер-рецепторов** и образованию пенных клеток;
- активизирует **прокоагулянтные** механизмы и медиаторы воспаления.

Имеются сообщения о том, что с помощью **иммунохимических** методов установлено отсутствие в нормальной стенке коронарных артерий человека АПФ и ангиотензина II. Они появляются при атеросклерозе и степень активности АПФ и ангиотензина II прямо коррелирует со степенью тяжести атеросклероза (Д. М. Аронов, 2000).

Формирование липидных пятен, полосок, атероматозных бляшек, фиброатером

Формирование атеросклеротических поражений представляет собой стадийный процесс, это отражено в соответствующей классификации Стэри (1995) (см. табл. 12).

Наиболее ранними хорошо верифицированными морфологическими признаками атеросклероза являются **липидные** пятна и **липид-**

ные **полоски**, в основе развития которых лежит появление пенистых клеток (макрофагов, перегруженных липидами) и макрофагоподобных **миоинтимоцитов** (перегруженных липидами гладкомышечные клетки, т.е. пенистые клетки **миоцитарного** происхождения).

Липидные пятна представляют собой желтоватые точки диаметром до 1,5 мм, мягкой консистенции, не возвышающиеся над поверхностью эндотелия и не создающие препятствий току крови. Липидные пятна могут сформироваться в любом участке артериальной системы, но раньше всего появляются в аорте (здесь они могут обнаруживаться даже в раннем детском возрасте). А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева (1999) указывают, что в 10-летнем возрасте липидные пятна занимают около 10%, к 25 годам — до 30–50% внутренней поверхности аорты, к 15 годам — липидные пятна появляются в коронарных артериях, а к 35–45 годам — в церебральных артериях.

Клеточный состав **липидных** пятен представлен преимущественно пенистыми клетками и **Т-лимфоцитами**. В значительно меньшем количестве в липидных пятнах находятся макрофаги (не нагруженные липидами) и гладкомышечные клетки (обогащенные липидами). В липидных пятнах липиды в виде **эстерифицированного** холестерина находятся преимущественно **внутриклеточно** (в пенистых и гладкомышечных клетках) и в небольшом количестве — **внеклеточно**.

В некоторых случаях липидные пятна подвергаются обратному развитию и бесследно исчезают. Механизм этого явления неизвестен. Липидные пятна иногда не претерпевают дальнейшего развития, процесс как бы застывает на этой стадии. Однако в ряде случаев липидные пятна претерпевают эволюцию в сторону дальнейшего развития атеросклеротического процесса.

Липидные полоски — следующая ранняя стадия развития атеросклеротического поражения. Они образуются из липидных пятен, которые увеличиваются в размерах, становятся удлинёнными (до 15 мм длиной) и более широкими (до 3 мм в диаметре). В отличие от липидных пятен, липидные полоски могут несколько возвышаться над эндотелием. Обычно **липидные** полоски формируются к началу второй декады жизни и состоят, как и липидные пятна, из пенистых клеток макрофагального и миоцитарного происхождения, нагруженных липидами в виде эфиров холестерина и **Т-лимфоцитов**. Внеклеточно расположенного холестерина в липидных полосках мало.

Гладкомышечные клетки, имеющиеся в липидных пятнах и полосках, не синтезируют в больших количествах компоненты ЭМ, но наблюдается их пролиферация по периферии атеросклеротического поражения.

Последующие стадии атеросклеротического поражения являются более поздними и глубокими. Стадия III по Стэри является промежуточной и характеризуется значительным отложением липидов во внеклеточном пространстве в виде эфиров холестерина и свободного холестерина, т.е. создаются предпосылки для образования **липидного** ядра атеросклеротической бляшки.

Атерома (IV стадия) — дальнейшая стадия эволюции атеросклеротического поражения. Она характеризуется большим количеством экстрацеллюлярных липидов и образованием липидного ядра.

Дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса закономерно приводит к развитию *фиброатеромы* (V стадия по Стэри). Атеросклеротическая бляшка на этой стадии имеет липидное ядро и фиброзную покрывку (рис. 10).

Липидное ядро является центральной частью фиброатеромы (атеросклеротической бляшки) и представляет собой аморфную массу, состоящую из эфиров холестерина, кристаллов свободного холестерина, продуктов распада эластических и коллагеновых волокон, пенис-

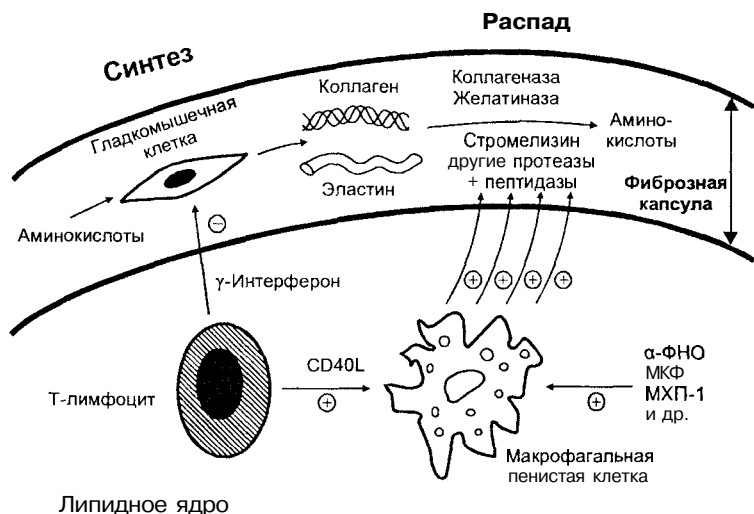


Рис. 10. Схема влияния метаболизма экстрацеллюлярноматрикса (ЭМ) на атерогенез в интиме.

Лимфоциты вырабатывают гамма-интерферон (IFN-γ), ингибирующий продукцию коллагена гладкомышечными клетками. Лимфоциты могут также передавать информацию либо путем выработки растворимых медиаторов, либо путем контактной активации макрофагов. Дальнейшая активация макрофагов может осуществляться, наряду с иными стимулами, также другими цитокинами, вырабатываемыми под влиянием продуктов оксидации липопротеинов. Активированные фагоциты могут высвобождать матриксные металлопротеиназы, вызывающие деградацию коллагена, и эластолитические ферменты, включая истинные немаллоферменты, такие как катепсины S и K. Эти ферменты способствуют катаболизму матрикса. Таким образом, на высоте воспаления интимы ЭМ, придающий биомеханическую прочность фиброзной капсуле, находится под двойным ударом: синтез снижается, а деградация нарастает. В результате фиброзная капсула истончается и ослабляется, что приводит к фатальному разрыву бляшки и тромбозу (Libby, 1995).

тых клеток (они расположены ближе к периферии ядра), Т-лимфоцитов могут встречаться плазматические клетки.

Липидное ядро атеросклеротической бляшки покрыто фиброзной крышкой (капсулой), которая образуется вследствие секреции компонентов экстрацеллюлярного матрикса пролиферирующими и мигрирующими в интиму гладкомышечными клетками. Часть фиброзной капсулы, выступающей в просвет артерии, является значительно более плотной. Степень выраженности фиброзных изменений в атеросклеротической бляшке зависит от типа пенистых клеток. Если в атеросклеротической бляшке преобладают пенистые клетки макрофагального происхождения, то количество внеклеточных липидов в ней велико, липидное ядро достаточно хорошо выражено, а фиброзная крышка сравнительно тонкая. Такие бляшки называют «желтыми», можно считать, что они развиваются на более ранних этапах по сравнению с фиброзными. «Желтые» бляшки более мягкие и ранимые, однако одновременно и более эластичные и очень незначительно уменьшают просвет артерии. Предполагается, что «желтые» бляшки потому имеют тонкую капсулу, что богаты γ -интерфероном, который синтезируется Т-лимфоцитами, расположенными по периферии желтых бляшек (γ -интерферон тормозит синтез коллагена гладкомышечными клетками и тем самым определяет небольшую толщину фиброзной капсулы). Тонкая соединительнотканная крышка атеросклеротической бляшки может сравнительно легко повреждаться под влиянием высокого давления в артерии, сдавления артерии извне и других факторов. Разрывам соединительнотканной оболочки атеросклеротической бляшки способствуют протеолитические ферменты металлопротеиназы (коллагеназа, желатиназа, стромелизин), вырабатываемые макрофагами, тучными клетками и разрушающие экстрацеллюлярный матрикс. Истончению и разрыву капсулы может способствовать продолжающееся увеличение размеров ядра бляшки (наиболее часто это бывает при сахарном диабете).

Если пенистые клетки имеют миоцитарный генез, липидное ядро несколько меньше (хотя довольно часто может быть выражено значительно), совершенно явно преобладают фиброзные изменения, фиброзная оболочка хорошо выражена, плотна, и такая бляшка называется фиброзной или «белой». Она вызывает гемодинамически значимое сужение артерии.

Величина фиброатером значительно колеблется (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре), фиброзные бляшки могут сливаться между собой. Характерна васкуляризация фиброзных бляшек (см. выше), происходящая преимущественно со стороны адвентиции. Атеросклеротические бляшки постепенно растут, увеличиваются в размерах за счет накопления липидов, (т.е. за счет липидного ядра), фиброзной оболочки и очень часто за счет пристеночного тромбоза, образующегося в связи с трещинами, изъязвлениями, мелкими разрывами фиброзной крышки, повреждением и гибелью эндотелиальных клеток над бляшкой.

В последующем атеросклеротические бляшки кальцифицируются, при этом наряду с кальцием происходит отложение морфогенетических белков костной ткани — остеокальцина, остеопонтинина. Наиболее часто кальцифицируются брюшная аорта, коронарные артерии, артерии таза, бедренные артерии.

Прогрессирующее развитие атеросклеротической бляшки, особенно присоединение ее осложнений (см. далее), приводит к развитию критического стеноза пораженной артерии и соответственно к ишемии соответствующего органа.

Осложнения атеросклеротической бляшки

Эволюция атеросклеротической бляшки, как было указано выше, предполагает наличие постоянных и сложных взаимоотношений между поступлением в субэндотелиальное пространство интимы и удалением из него липопротеинов и лейкоцитов, образованием пенных клеток и их апоптозом, продукцией экстрацеллюлярного матрикса и его катаболизмом, а также ремоделированием артерии, неоваскуляризацией и кальцификацией атеросклеротической бляшки. Следовательно, атеросклеротическую бляшку можно представить как весьма динамичное, развивающееся образование (разумеется, скорость развития индивидуальна). Эти особенности атеросклеротической бляшки предрасполагают к развитию различных осложнений. Одним из наиболее серьезных осложнений является тромбоз в области бляшки. Предшествуют тромбозу трещины, надрывы и разрывы фиброзной покрышки, а также повреждение эндотелия самой бляшкой. Иногда атеросклеротическая бляшка становится источником эмболии в различные артерии. Возможны также кровоизлияния в бляшку из вновь образованных сосудов.

Осложнением атеросклеротической бляшки является также кальцификация, обызвествление (атерокальциноз). Прогрессирующее течение атеросклеротического процесса приводит к сужению просвета артерии и развитию критической ишемии соответствующего органа.

Воспаление и нестабильность атеросклеротической бляшки

Течение атеросклеротического поражения артерий характеризуется чередованием стабильной и нестабильной фаз.

Дестабилизация атеросклеротической бляшки всегда представляет большую опасность для больного ишемической болезнью сердца. Подробно о нестабильности атеросклеротической бляшки см. в гл. «Острый коронарный синдром» и «Нестабильная стенокардия». Здесь же лишь подчеркнем, что основными патогенетическими факторами нестабильного течения атеросклеротической бляшки являются ее эрозия, трещины, надрывы и разрывы; тромбоз (тромбообразование начинается в месте разрыва или эрозии бляшки); сосудистый спазм; высокая активность металлопротеиназ, выделяющихся активированными макрофагами и повреждающих фибринозную оболочку бляшки; воспаление в атеросклеротической бляшке). Нестабильность бляшки

в коронарных артериях приводит к развитию прогрессирующей нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда.

Воспалительному процессу придается большое значение в развитии атеросклеротической бляшки. В 1976 г. Ross и Harker предложили теорию, согласно которой в основе развития атеросклероза лежат воспалительный процесс и местные изменения эндотелия в ответ на разнообразные метаболические, механические повреждения и воздействие инфекционных агентов, иммунных комплексов, различных токсинов. Действительно, имеется много данных, свидетельствующих о большой роли воспаления в развитии атеросклероза. Как было указано выше, в очаге атеросклеротического поражения обнаруживаются макрофаги, активированные Т-лимфоциты, тромбоциты, тучные клетки. Подобный клеточный состав наблюдается также при воспалительных процессах другого происхождения. Эти клетки продуцируют цитокины, стимулирующие воспалительный процесс (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и др.). Подтверждают наличие воспаления в атеросклеротической бляшке также обнаружение в крови в значительном количестве маркеров воспалительного процесса: С-реактивного протеина, интерлейкина-6. Активирование воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке является важным фактором, обуславливающим ее нестабильность. По данным Ridker и соавт. (1997), С-реактивный белок является фактором прогноза тяжелых приступов заболеваний сосудов сердца и головного мозга. Как указывает Libby (2001), воспаление присутствует на всех стадиях атерогенеза.

Инфекционная теория патогенеза атеросклероза

«Склероз в старости может представлять просто сумму повреждений от инфекции и метаболических токсинов»
(Frothingham, 1911)

В настоящее время инфекционная природа атеросклероза широко обсуждается.

Как указывает А. Г. Мрочек (2001), «гипотеза инфекционного генеза ИБС и атеросклероза предполагает, что атеросклероз вызван, поддерживается или усугубляется инфекционными агентами типа *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вируса герпеса или цитомегаловируса».

В современных публикациях, посвященных проблеме инфекционной природы атеросклероза, наибольшее внимание уделяется роли цитомегаловирусной и хламидийной инфекции в развитии атеросклероза.

Цитомегаловирус является довольно распространенным вирусом семейства герпетических вирусов. К 15-му году жизни 70–90% людей уже инфицированы по меньшей мере восемью клинически значимыми герпесвирусами (Л. Н. Хахалин, 1997). Все герпесвирусы являются внутриклеточными паразитами, они многие годы, (а у некоторых пожизненно) персистируют в ганглиях центральной или периферической нервной системы. Кроме того, человек в течение жизни многократно реинфицируется новыми штаммами вируса герпеса. Однако

именно цитомегаловирусу уделяется наибольшее внимание в развитии атеросклероза. Данные Melnick и соавт. (1983) свидетельствуют, что положительные серологические реакции, подтверждающие присутствие цитомегаловируса в организме, выявляются у 15% подростков, у 50% взрослых и у 70% пожилых в возрасте старше 75 лет. Цитомегаловирус сохраняется в латентном состоянии в различных тканях и клетках: в макрофагах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках. Имеются многочисленные доказательства роли цитомегаловируса в развитии атеросклероза: цитомегаловирусный белок часто обнаруживается в атеросклеротических бляшках, особенно в небольших атеросклеротических очагах, причем, преимущественно на начальных стадиях развития. Антиген цитомегаловируса значительно чаще обнаруживается в атеросклеротически измененных артериях по сравнению с несклерозированными артериями, что тоже служит весомым аргументом, свидетельствующим о роли цитомегаловируса в развитии атеросклероза. В 1994 г. Melnick и соавт. показали, что у больных ИБС, перенесших операцию по поводу аортокоронарного шунтирования, титры антител в крови к цитомегаловирусу были значительно выше по сравнению со здоровыми людьми. Аналогичные результаты получены и у больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий (Heiss и соавт., 1991).

Исследованиями Zhou и соавт. (1996) показано, что рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики встречается значительно чаще у пациентов, инфицированных цитомегаловирусом. У пациентов после трансплантации сердца атеросклероз коронарных артерий развивается значительно быстрее при наличии признаков инфицирования цитомегаловирусом, и выраженность атеросклероза более высокая по сравнению с аналогичной группой больных без инфицирования цитомегаловирусом (Wu и соавт., 1992).

А. Г. Мрочек (2001) излагает следующую концепцию роли цитомегаловируса в развитии атеросклероза. Цитомегаловирус проникает в эндотелиальные клетки артерий, его гликопротеиды, расположенные на поверхности инфицированных эндотелиоцитов, вызывают активацию моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, что приводит к воспалению и повреждению эндотелия. В свою очередь, повреждение эндотелия способствует повышению агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В последующем Цитомегаловирус проникает в гладкомышечные клетки, вызывает их пролиферацию и миграцию в субэндотелиальное пространство интимы. Кроме того, под влиянием цитомегаловируса макрофаги и моноциты начинают депонировать холестерин. Таким образом, Цитомегаловирус запускает и в дальнейшем поддерживает все этапы морфогенеза атеросклероза, описанные выше.

В настоящее время широко обсуждается роль *Chlamydia pneumoniae* в развитии атеросклероза. *Chlamydia pneumoniae* — это внутриклеточный грамотрицательный возбудитель, который поражает верхние дыхательные пути взрослых и в 10–12% случаев вызывает развитие пневмонии (см. гл. «Пневмонии»). Существует мнение о высокой распростра-

ненности этого возбудителя. По данным Grayston и соавт. (1990), во всем мире у взрослых частота антител к *Chlamydia pneumoniae* составляет 50%, причем, у мужчин они выявляются на 25% чаще, чем у женщин. Впервые Saikku и соавт. в 1988 г. установили взаимосвязь между *Chlamydia pneumoniae* и ИБС и предложили считать высокие титры антител к хламидиям фактором риска ИБС (Saikku и соавт. 1992). В 1992 г. Shor и соавт. обнаружили *Chlamydia pneumoniae* в атеросклеротических бляшках с помощью метода полимеразной цепной реакции и электронной микроскопии, однако Weiss и соавт. (1996) не смогли подтвердить эти данные. В то же время, Stille (1997) обнаружил инфильтрацию *Chlamydia pneumoniae* в атеросклеротических бляшках у 39% больных. Существуют и другие доказательства роли *Chlamydia pneumoniae* в развитии атеросклероза, в частности, высокие титры антител к хламидиям значительно чаще обнаруживаются у больных ИБС по сравнению со здоровыми людьми. Установлено, что *Chlamydia pneumoniae* инфицируют макрофаги, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты.

Предполагается, что в связи со значительной распространенностью хламидийной инфекции среди населения, еще в детском или юношеском возрасте возможно инфицирование хламидиями, (например, инфекции дыхательных путей) и развитие хронического артериита, который в дальнейшем предрасполагает к развитию атеросклероза. Персистирование *Chlamydia pneumoniae* способствует в дальнейшем развитию тех клеточных реакций с участием цитокинов и медиаторов, которые характерны для атеросклероза (образование пенистых клеток, миграция и пролиферация в интиму гладкомышечных клеток и др.). Хламидии также повышают агрегацию тромбоцитов и коагулирующую активность крови.

Большую роль в развитии хламидийной гипотезы атеросклероза сыграло так называемое Хельсинское исследование (Saikku и соавт., 1992), включавшее более 4000 пациентов с ИБС. Было установлено, что хроническая хламидийная инфекция достоверно и независимо связана с вероятностью смертельных и несмертельных обострений заболевания. Авторы этого исследования высказали также предположение, что потенциальным механизмом развития коронарного атеросклероза является связывание липополисахарида хламидий с липопротеинами низкой плотности, что приводит к повреждению эпителия, образованию пенистых клеток и последующим клеточным реакциям, приводящим в конечном итоге к развитию атеросклероза.

Большой интерес представляют исследования Campbell и соавт. (1995), которые исследовали пораженную атеросклерозом ткань, полученную путем дирекционной коронарной атерэктомии у больных с клинически выраженной ИБС. В полученных биоптатах с помощью иммуногистохимических методов исследования и полимеразной цепной реакции *Chlamydia pneumoniae* были обнаружены в 53% случаев.

Что касается роли хеликобактерной инфекции в развитии атеросклероза, то эта проблема является наименее изученной. Инфицированность населения этим возбудителем велика, однако обнаружить его в

атеросклеротических бляшках не удалось. Wald и соавт. (1997) обследовали 21 520 человек и не нашли связи ИБС с *H. pylori*.

Резюмируя этот раздел, можно сказать, что инфекционная теория патогенеза атеросклероза остается актуальной, но полностью не доказанной, необходимы дополнительные исследования. Однако достаточно уверенно можно утверждать, что **персистирующая цитомегаловирусная и хламидийная инфекция** способствует прогрессированию атеросклероза и **нестабильности атеросклеротической бляшки**.

Роль гипергомоцистеинемии в развитии атеросклероза

В последние годы широко обсуждается роль увеличенного содержания гомоцистеина в крови в развитии атеросклероза. Установлена достоверная коррелятивная связь гипергомоцистеинемии с ИБС и церебральным атеросклерозом. **Гипергомоцистеинемия** рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Гомоцистеин — это **деметилованное** производное метионина — незаменимой аминокислоты, поступающей в организм с пищевым белком.

Гомоцистеин циркулирует в крови в свободной (несвязанной) и связанной формах. 80% общего гомоцистеина циркулирует в связи с **альбумином**. Несвязанная форма гомоцистеина существует в виде двух разновидностей дисульфидов: гомоцистеин-цистеин и гомоцистеин-гомоцистеин (гомоцистин) (рис. 11). Для обозначения общего количества гомоцистеина применяется термин **total homocysteine (tHcy)**.

Гомоцистеин подвергается внутриклеточному метаболизму, включающему **реметилование** в метионин и **транссульфатирование** в цистеин. Реметилование в метионин происходит при участии трех ферментов — **метионинсинтетазы** (кофактором метионинсинтетазы является кобаламин), **5,10-метилтетрагидрофолатредуктазы** и **бетаин-метионинметилтрансферазы**. Транссульфирование гомоцистеина происходит с участием фермента **цистатионин-β-синтетазы** (кофактор этого

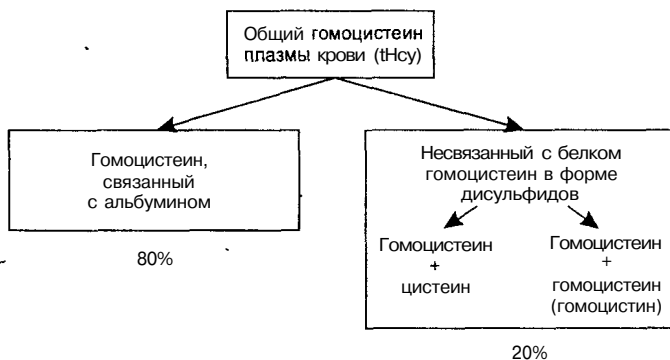


Рис. 11. Формы гомоцистеина, циркулирующие в крови.

фермента — пиридоксин) с образованием цистатионина, который затем превращается в цистеин.

Важно подчеркнуть, что нормальный метаболизм гомоцистеина возможен только при нормальном содержании в организме фолиевой кислоты, витамина B_{12} и витамина B_6 .

Как указывалось выше, высокий уровень гомоцистеина в крови приводит к развитию атеросклероза.

В норме содержание общего гомоцистеина в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л.

Умеренно повышенным считается содержание гомоцистеина в плазме крови 15–30 мкмоль/л, повышением средней степени — 30–100 мкмоль/л, значительно повышенным — более 100 мкмоль/л.

Резкое повышение содержания гомоцистеина в плазме крови наблюдается очень редко, а умеренное увеличение содержания — в 5–7% случаев во всей популяции.

Основные причины гипергомоцистеинемии представлены в табл. 14.

Табл. 14. Причины гипергомоцистеинемии (Али Мустафа, Робинсон, 1999, с изм.)

Причины гипергомоцистеинемии

1. Врожденные

1.1. Нарушение переноса серы

- дефицит гистатионин-β-синтетазы

1.2. Нарушение реметилирования

- дефект транспорта вит B_{12}
- дефект синтеза кофермента вит B_{12}
- дефект метионин-синтетазы
- дефект или дефицит 5,10-метилтетрагидрофолат-редуктазы

2. Приобретенные

2.1 Дефицит витаминов B_{12} , B_6 , фолиевой кислоты

2.2 Почечная недостаточность

2.3. Гипотиреоз

2.4. Острый лимфобластный лейкоз

2.5. Псориаз

2.6. Рак молочной железы

2.7. Рак яичников

2.8. Рак поджелудочной железы

2.9. Курение

2.10. Прием лекарственных препаратов:

- метотрексат (ингибитор дигидрофолат редуктазы);
 - фенитоин и карбамазепин (антагонисты фолата);
 - азота оксид (инактиватор метионин-синтетазы),
 - метилксантины (ингибируют витамин B_6);
 - никотиновая кислота (механизм неизвестен)
-

Механизм атерогенного влияния гипергомоцистеинемии пока окончательно не выяснен. Предполагается роль следующих факторов:

- быстрое окисление гомоцистеина в плазме крови с образованием большого количества радикалов, содержащих активный кислород. При этом происходят выраженное повреждение эндотелия артерий и модификация (окисление) липопротеинов низкой плотности (Welch, Loscalzo, 1998);
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке;
- подавление продукции эндотелиального вазодилатирующего фактора азота оксида;
- увеличение синтеза фактора V свертывания крови и инактивация первичного антикоагулянта протеина C;
- развитие артериальной гипертензии (Тиррелл и соавт., 1997).

Рекомендуется проводить скрининг для выявления гипергомоцистеинемии у пожилых людей с повышенным риском ИБС:

- при наличииотягощенного анамнеза в отношении раннего развития проявлений ИБС;
- при окклюзионных поражениях артерий атеросклеротическим процессом;
- при развитии острых форм ИБС у пациентов с отсутствием других факторов ее риска.

Роль иммунологических механизмов в развитии атеросклероза

В настоящее время участие иммунологических механизмов в развитии атеросклероза не вызывает сомнений. Как указывалось ранее, в атеросклеротических бляшках протекает воспалительный процесс, в регуляции которого обязательно принимает участие Т-клеточное звено системы иммунитета. Согласно схеме Hanson (2001), субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы-1 выделяют провоспалительные цитокины (γ -интерферон, интерлейкин 1, фактор некроза опухоли- α). Эти цитокины способствуют развитию воспаления эндотелия путем активации эндотелиоцитов, макрофагов, стимуляции продукции свободных радикалов, протеолитических ферментов и значительного повышения коагулянтной активности.

Субпопуляция Т-лимфоцитов — Т-хелперы-2, напротив, продуцируют цитокины, обладающие противовоспалительным эффектом (интерлейкины 4, 10), а также тканевый фактор роста β . Эти вещества стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие фиброза, усиливают процессы заживления. Таким образом, степень активности бляшки, ее стабильность или нестабильность зависят от взаимоотношений Т-хелперов-1 и Т-хелперов-2 и цитокинов, ими выделяемых. Не менее значимую роль играют аутоиммунные реакции, развивающиеся при атеросклерозе. По мнению Narats (2001), основными антигенами при атеросклерозе, в ответ на которые продуцируются соответствующие антитела, являются мо-

дифицированные (окисленные) липопротеины низкой плотности, HSP60 и $\beta 2$ -G-P1.

Окисленные ЛПНП становятся **аутоантигенами**, в ответ на их появление продуцируются антитела, в последующем формируются иммунные комплексы, эти процессы усугубляют течение атеросклеротического процесса, способствуя накоплению в макрофагах липидов, и превращению их в пенистые клетки (А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева, 1999). В составе атеросклеротической бляшки обнаружен особый клон Т-лимфоцитов, направленный против окисленных ЛПНП, и установлен высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов ИБС с высокими титрами антител к окисленному ЛПНП.

Антиген HSP60 относится к белкам теплового шока и экспрессируется на поверхности **эндотелиоцитов**. Эти белки обладают способностью предотвращать агрегацию внутриклеточных белков с измененной конформацией при различных стрессовых ситуациях, в частности, при тепловом шоке. Интересно, что **хламидии** также содержат белок теплового шока HSP65, очень близкий белку теплового шока у человека HSP60. Wick (2001) предложил рассматривать атеросклероз как патологический процесс, развивающийся в организме человека в ответ на HSP65 хламидии. Механизм развития атеросклероза заключается в следующем. Различные патогенные факторы (вирусы, цитокины, гемодинамические силы, окисленные ЛПНП и др.) вызывают повышенную экспрессию на эндотелиоцитах HSP60, сходного с HSP65 хламидии. Большинство людей в силу очень высокой распространенности этой инфекции среди населения имеют антитела к антигену HSP65. При воздействии на эндотелий указанных патогенных факторов и экспрессии на эндотелиоцитах HSP60 антитела к белку теплового шока хламидии HSP65 перекрестно реагируют с белком теплового шока человека HSP60 (в силу их антигенного сходства) и вызывают повреждение эндотелия с включением дальнейших механизмов развития атеросклероза.

Антиген $\beta 2$ -GPI — это циркулирующий в крови белок, способствующий прикреплению антиэндотелиальных антител к эндотелию. Этот антиген входит в состав хиломикронов, ЛПВП, ЛПОНП, стимулирует продукцию эндотелиоцитами **эндотелина**, повышает активность свертывающей системы крови (стимулирует внутренний путь свертывания, факторы X, XII, агрегацию тромбоцитов, снижает активность первичного антикоагулянта протеина C). Антиген $\beta 2$ -GPI обнаруживается также в составе атеросклеротической бляшки. Предполагается, что появление антител к антигену $\beta 2$ -GPI способствует как формированию, так и прикреплению к эндотелию антиэндотелиальных антител, а также процессу дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Заканчивая обсуждение механизмов развития атеросклероза и его **патоморфологии**, следует еще раз подчеркнуть, что монотеории патогенеза атеросклероза, отражающей все многообразные механизмы развития заболевания, не существует. Все вышеизложенные патогенетические факторы действуют комплексно, способствуя проявлению **вли-**

яния друг друга. Однако в центре патогенеза атеросклероза находятся такие факторы, как повреждение эндотелия, проникновение в подэндотелиальное пространство атерогенных ЛПНП, их модификация, образование пенистых клеток с накоплением в них холестерина с последующим выходом его из этих клеток, накоплением его внеклеточно в подэндотелиальном пространстве интимы, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, захват ими липидов, продукция матрикса и формирование атеросклеротической бляшки.

Схема патогенеза атеросклероза представлена на рис. 12.

Атеросклероз является полиэтиологическим заболеванием и развивается под влиянием, как правило, одновременно нескольких причин. Этиологическими факторами атеросклероза могут быть.

- атерогенная гиперлиппротеинемия, гиперхолестеринемия;
- наследственная предрасположенность. Роль генетического фактора является определяющей в развитии атеросклероза у больных с семейной гиперхолестеринемией, обусловленной генетическим дефектом синтеза рецепторов к ЛПНП;
- механическое повреждение интимы артерий, (например, при различных внутрисосудистых вмешательствах или под влиянием гемодинамических факторов, в частности, «пульсовой волны»);
- цитомегаловирусная и хламидийная инфекция;
- гипергомоцистеинемия.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

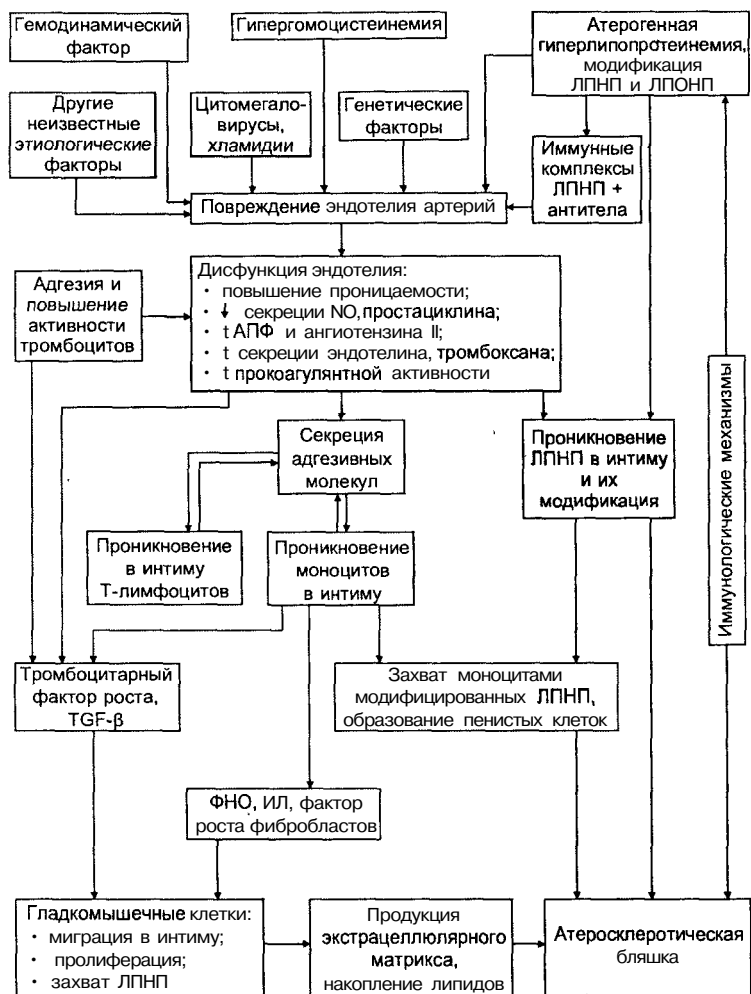
Факторы риска развития атеросклероза — это обстоятельства, значительно повышающие риск заболеть атеросклерозом по сравнению с лицами, которые этих факторов не имеют. Борьба с факторами риска позволяет уменьшить заболеваемость и смертность от ИБС.

Дислипидемия

Ранее было указано на огромную роль нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемии, атерогенной гиперлиппротеинемии) в развитии атеросклероза и ИБС. Установлена прямая зависимость между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным уровнем холестерина общего и холестерина ЛПНП в крови (В. С. Моисеев, А. В. Сумароков, 2001). Повышение уровня холестерина в крови по сравнению с нормой на 10% увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20–30% (Gaziano и соавт., 2001).

Проведенные в разных странах мира проспективные исследования на больших группах людей показали, что *повышение уровня общего холестерина в крови является независимым фактором риска развития ИБС как у мужчин, так и у женщин.*

При снижении уровня общего холестерина в крови на 10% риск развития ИБС уменьшается у пациентов в возрасте до 40 лет на 50%,



Примечание: TGF-β — трансформирующий ростовой фактор; ФНО — фактор некроза опухоли; ИЛ — интерлейкин.

Рис. 12. Патогенез атеросклероза (отражены только основные патогенетические факторы).

50 лет — на 40%, 60 лет — на 30%, 70-80 лет — на 20% (В. С. Моисеев, А. В. Сумароков, 2001).

Доказано также, что высокий уровень холестерина ЛПНП, а также ЛПОНП и гипертриглицеридемия являются значительными факторами риска атеросклероза и ИБС.

ЛПВП являются антиатерогенными липопротеинами, их низкий уровень также считается фактором риска развития атеросклероза.

Более точно прогнозировать риск развития атеросклероза можно на основании определения апопротеинов А1 и В — главных белковых компонентов ЛПВП и ЛПНП соответственно. Эти исследования выполняются редко в силу большой трудоемкости.

В табл. 15 представлена классификация уровней липидов в плазме крови.

Табл. 15. Классификация уровней липидов в плазме крови
(Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину США, 2001)

Липиды	Уровень липида в крови, ммоль/л	Оценка уровня липидов
Общий холестерин	< 5.2	Желательный
	5.2-6.1	Пограничный
	≥ 6.2	Высокий
Холестерин ЛПНП	< 2.6	Р Оптимальный
	2.6-3.3	Близкий к оптимальному / выше оптимального
	3.4-4.1	Пограничный
	4.2-4.8	Высокий
	≥ 4.9	Очень высокий
Холестерин ЛПВП	< 1	Низкий
	≥ 1.6	Высокий
Триглицериды	< 1.7	Нормальный
	1.7-2.2	Пограничный
	2.3-5.6	Высокий
	≥ 5.7	Очень высокий

Развитию дислипидемии способствует также нерациональное гиперкалорийное питание с большим употреблением холестерина и насыщенных жиров.

Курение

Установлено, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает у курящих в 2-3 раза по сравнению с некурящими. Обусловлено это тем, что никотин и другие компоненты табака и табачного дыма вызывают спазмирование сосудов микроциркуляторного русла и нарушение микроциркуляции, способствует развитию артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, стимулируют высокий выброс надпочечниками катехоламинов, способствуют тромбообразованию,

стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток — важнейший этап развития атеросклероза. Установлено также, что курение способствует модификации ЛПНП, снижает уровень ЛПВП, увеличивает адгезию моноцитов к эндотелию. Таким образом, хроническое курение создает все предпосылки для развития атеросклероза.

Артериальная гипертензия

В противоположность курению артериальная гипертензия, как пишут Ridker и соавт. (2001), часто является молчаливым фактором риска, так как пациент может не ощущать проявлений заболевания и не знать о наличии у него артериальной гипертензии. MacMahon и соавт. (1990) установили, что на каждые 7 мм повышения уровня диастолического давления по сравнению с нормой риск развития ИБС возрастает на 27%. Существенно возрастает также опасность развития инсультов.

Артериальная гипертензия способствует развитию атеросклероза, вызывая нарушение функции и повреждение эндотелия, а также путем включения многочисленных патогенетических факторов, изложенных в разделе «Артериальная гипертензия».

Ожирение

Избыточная масса тела способствует увеличению смертности от различных заболеваний, но в первую очередь от атеросклероза, в частности, ИБС. Ожирение считается самостоятельным фактором риска развития атеросклероза и ИБС, но, кроме того, способствует развитию дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, которые также являются факторами риска развития атеросклероза.

Согласно данным Фремингемского исследования, у мужчин и женщин в возрасте до 50 лет с избыточной массой тела частота развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 2–2.5 раза по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Массу тела оценивают с помощью индекса Кетле.

$$\text{Индекс Кетле} = \frac{\text{Масса тела, кг}}{(\text{Рост, м})^2}$$

В норме индекс Кетле = 20–25. Показатель больше 25 свидетельствует об увеличении массы тела.

Метаболический синдром

В 1988 г. Reaven описал симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина ЛПВП, артериальную гипертензию. Он впервые выдвинул гипотезу, что этот симптомокомплекс, который он назвал синдромом «Х», объединен единым генезом — инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией и способствует развитию атеросклероза и ИБС.

В 1989 г. Kaplan включил в этот симптомокомплекс также абдоминальное ожирение и описал «смертельный квартет» — абдоминальное

ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, **гипертриглицеридемию**, артериальную **гипертензию**, тем самым еще раз подчеркнув важность этого синдрома в развитии ИБС и ее осложнений.

В настоящее время метаболический синдром считается одним из важнейших факторов риска атеросклероза и ИБС. Симптоматика метаболического синдрома хорошо изучена, она более многообразна, чем та, которая описана Reaven и Kaplan.

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома представлены в табл. 16.

Табл. 16. Основные клинические и метаболические проявления метаболического синдрома

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома	Особенности дислипидемии при метаболическом синдроме
Абдоминально-висцеральное ожирение	Повышение уровня СЖК Гипертриглицеридемия
Инсулинорезистентность	Снижение ХС ЛПВП
Гиперинсулинемия	Повышение ХС ЛПНП
Дислипидемия	Увеличение содержания мелких плотных частиц ЛПНП
Нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа	Повышение уровня аполипопротеина В
Ранний атеросклероз и ИБС	Увеличение соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП
Наклонность к гиперкоагуляции	Выраженный постприандиальный подъем уровня липопротеинов, богатых триглицеридами
Гиперурикемия и подагра	
Микроальбуминурия	
Гиперандрогения (у женщин)	

Из таблицы видно, что характер дислипидемии у больных с метаболическим синдромом несомненно предрасполагает к развитию атеросклероза.

Наиболее важным и частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является **липидная триада**, описана также атерогенная метаболическая триада (табл. 17).

Табл. 17. Характеристика липидной и атерогенной триады у больных метаболическим синдромом

Липидная триада	Атерогенная метаболическая триада
1. Гипертриглицеридемия 2. Низкий уровень ХС ЛПВП 3. Повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП	1. Гиперинсулинемия 2. Повышение аполипопротеина В 3. Повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП
Липидная триада	Атерогенная метаболическая триада
Наличие триады увеличивает риск развития ИБС в 3–5 раз	Наличие триады увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 20 раз. Маркеры триады. • окружность талии > 90 см • уровень триглицеридов в крови > 2,3 ммоль/л

Распространенность метаболического синдрома в индустриально развитых странах составляет 10–20% от всего населения.

Важнейшим патогенетическим фактором метаболического синдрома является инсулинорезистентность, т.е. снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной секреции β -клетками островков Лангенганса. В связи с инсулинорезистентностью развивается компенсаторная гиперинсулинемия.

В происхождении инсулинорезистентности инсулиночувствительных тканей имеют значение следующие факторы:

- мутации генов субстрата инсулинового рецептора, гликогенсинтазы, гормончувствительной липазы, β -адренорецепторов;
- молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина;
- генетически обусловленное снижение активности белков-транспортеров глюкозы (в первую очередь, в мышечной ткани — Glut-4);
- повышение экспрессии фактора некроза опухоли на адипоцитах, что блокирует действие инсулина в жировой и мышечной ткани;
- значительное увеличение массы интраабдоминальной жировой ткани.

С помощью компьютерной томографии установлено, что с метаболическими нарушениями и инсулинорезистентностью коррелирует увеличение интраабдоминальной (висцеральной) жировой ткани, соответствующее площади 130 см². Установлена четкая корреляция величины висцеральной жировой ткани и окружности талии. Площадь висцеральной жировой ткани в 130 см² соответствует окружности талии > 100 см у мужчин и женщин в возрасте до 40 лет, > 90 см в возрасте 40–60 лет. Увеличение количества абдоминальной жировой ткани имеет определенные неблагоприятные последствия. Висцеральная жировая ткань имеет высокую чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период, т.е. после еды). Вследствие этих особенностей под влиянием характерных гормональных сдвигов (см. ниже) в висцеральной жировой ткани развивается интенсивный липолиз, что ведет к образованию большого количества свободных жирных кислот, поступающих в портальный кровоток и печень.

В печени свободные жирные кислоты блокируют связывание инсулина с гепатоцитами, что приводит к развитию инсулинорезистентности на уровне гепатоцитов (печень — важнейший инсулиночувствительный орган), снижению захвата печенью инсулина из крови и развитию гиперинсулинемии.

Гормональные нарушения, развивающиеся при метаболическом синдроме, представлены в табл. 18.

Гиподинамия

Малоподвижный образ жизни является независимым фактором риска атеросклероза и ИБС. И напротив, физическая активность предупреждает развитие ИБС. Установлено, что кардиопротекторный эффект физической нагрузки развивается даже при таком ее объеме, как физические упражнения по 30 минут 3–4 раза в неделю. Гиподи-

Табл. 18. Гормональные нарушения при метаболическом синдроме

Повышение секреции кортизола
Повышение уровня тестостерона и андростерона в крови у женщин
Снижение содержания прогестерона в крови у женщин
Снижение содержания тестостерона в крови у мужчин
Снижение содержания в крови соматотропного гормона
Повышение секреции инсулина
Повышение содержания в крови норадреналина
Повышение продукции адипоцитами лептина, который тормозит действие инсулина в печени и мышечной ткани

намия способствует прибавке массы тела, артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности и, в силу этих факторов, увеличивает риск развития атеросклероза и ИБС.

Злоупотребление алкоголем

Однозначного мнения о роли алкоголя в развитии атеросклероза до сих пор нет. Существует точка зрения, что небольшие количества алкоголя могут оказывать протективное антиатерогенное действие за счет повышения уровня антиатерогенных ЛПВП (Gaziano и соавт., 1993; А. Н. Климов, 1999). Однако хроническое злоупотребление алкоголем несомненно способствует преждевременному развитию атеросклероза в связи с наступающим при этом нарушением функции печени, половых желез, а также повышением артериального давления.

Сахарный диабет

Очень значительный и достоверный фактор риска развития атеросклероза и ИБС. Сахарный диабет способствует более раннему появлению атерогенной дислипидемии, поражению эндотелия сосудов и развитию атеросклероза (см. гл. «Сахарный диабет»). В предрасположенности к развитию атеросклероза большое значение имеет характерный для сахарного диабета процесс гликозилирования ЛПНП. Установлено, что СД I типа и СД II типа увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза у мужчин и 3–7 раз у женщин.

Наследственность

Установлено, что риск развития ИБС значительно повышается при наличии у пациента родственников, страдающих этим заболеванием, особенно, если оно развилось у них в возрасте до 55 лет. Согласно результатам большого проспективного исследования в США, в котором участвовало 45000 мужчин в возрасте 40–75 лет без признаков ИБС, риск развития инфаркта миокарда оказался в 2 раза выше у пациентов, родители которых перенесли инфаркт миокарда (Colditz и соавт., 1991).

Пол и возраст

Мужчины заболевают атеросклерозом чаще и на 10 лет раньше, чем женщины. После наступления менопаузы частота развития ате-

росклероза и ИБС у женщин сравнивается с частотой у мужчин. Исследователи объясняют более позднее развитие атеросклероза у женщин защитным эффектом эстрогенов. Клинически выраженные проявления атеросклероза развиваются обычно в 60–70 лет.

Стресс и особенности лечения

Многочисленные контролируемые исследования показали, что частые психо-эмоциональные ситуации и такие особенности личности, как депрессия, страх, враждебность, непомерное тщеславие, способствуют развитию атеросклероза и также являются факторами риска.

Гиперкоагулянтная активность крови

В последние годы большое значение стали придавать факторам риска развития атеросклероза, отражающим гиперкоагулянтную активность крови.

Так, например, повышение уровня фибриногена в крови является самостоятельным фактором риска атеросклероза и ИБС и увеличивает вероятность обострения ИБС в 3–4 раза. К факторам риска развития атеросклероза и ИБС относятся также увеличение активности фактора свертывания VII, повышение содержания в крови ингибитора активатора плазминогена, Д-димера — продукта деградации фибрина, повышение агрегации тромбоцитов (при этом часто обнаруживается усиление экспрессии гена рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa).

«Новые» факторы риска атеросклероза

Ridker и соавт. (2001) выделяют группу так называемых «новых» факторов риска развития атеросклероза. Разумеется, понятие «новых» факторов риска условно. Они, конечно, существовали и раньше, но были изучены в последние годы. К ним относятся гомоцистеин, липопротеин (а) и маркеры воспаления.

О *гомоцистеине* было сказано выше. Кроме того, гипергомоцистеинемия описана также в главе «Первичные (наследственные) тромбофилические состояния».

О *липопротеине (а)* см. выше в разделе «Строение, функция и метаболизм липопротеинов». Здесь же следует еще раз подчеркнуть, что липопротеин (а) обладает выраженным атерогенным и тромбогенным эффектами. Высокий уровень липопротеина (а) в крови является важным фактором риска развития атеросклероза.

Факторы риска атеросклероза — маркеры воспаления

Воспалительный процесс постоянно сопровождает все стадии развития атеросклеротического поражения артерий. Основными провоспалительными цитокинами являются фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1.6. Маркером воспаления является также С-реактивный протеин. Высокие уровни этих воспалительных маркеров сейчас счи-

таются как факторами риска развития атеросклероза, так и предикторами обострения ИБС.

В заключение следует отметить, что многие факторы риска развития атеросклероза являются модифицируемыми, т.е. можно снизить их выраженность с помощью медикаментозных и немедикаментозных вмешательств. К модифицируемым факторам относятся дислипидемия, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, повышение коагулирующей активности крови (не обусловленные генетически), курение, гиподинамия.

О факторах риска см. также в гл. «Ишемическая болезнь сердца».

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления атеросклероза многообразны и зависят, конечно, от локализации пораженных артерий, степени поражения и количества вовлеченных в патологический процесс артерий.

Однако существует ряд клинических проявлений атеросклероза, которые можно легко заметить при осмотре больного, независимо от того, какая локализация атеросклеротического процесса преобладает. Характерными «внешними» проявлениями атеросклероза, выявляемыми при осмотре, являются:

- признаки выраженного и нередко преждевременного старения, несоответствие внешнего вида и возраста человека (пациент выглядит старше своих лет);
- раннее поседение волос на голове и передней поверхности грудной клетки (у мужчин);
- множественные ксантомы (папулы желтого цвета, перегруженные липидами, располагающиеся в области туловища, живота, ягодиц, нередко в области разгибательной поверхности суставов, на коже лба) и ксантелазмы (желтые липидные пятна в области век). Ксантомы и ксантелазмы являются отражением дислипидемии, часто сочетаются с образованием холестериновых желчных камней;
- симптом Франка (в отечественной литературе его иногда называют признаком Халфена): вертикальная или диагональная складка на мочке уха. Разумеется, значение симптома Франка относительно и ему можно придавать значение при уже верифицированном диагнозе атеросклероза;
- симптом Габриели — обильный рост волос на ушных раковинах, значение этого признака так же относительно, как и симптома Франка;
- наличие arcus senilis (старческая дуга) — матовое или сероватодымчатое колечко по краю радужной оболочки глаза, обусловленное отложением липидов. Существует мнение, что этот признак может отражать инфицированность организма вирусом герпеса;
- «симптом червячка» — движение склерозированной лучевой артерии под кожей во время измерения артериального давления.

Клинические проявления атеросклероза различных артерий

Атеросклероз коронарных артерий

Атеросклероз коронарных артерий изложен в гл. «Ишемическая болезнь сердца».

Атеросклероз аорты

Атеросклероз грудной аорты

При атеросклерозе грудной аорты у больного может наблюдаться *аорталгия* — давящая или жгучая боль за грудиной, иррадирующая в обе руки, шею, спину, верхнюю часть живота. При физическом и эмоциональном напряжении боль усиливается. Аорталгия требует дифференциальной диагностики со стенокардией напряжения. В отличие от стенокардии, аорталгия не имеет четкого приступообразного характера (боль обычно постоянная), может продолжаться часами, сутками, периодически то усиливаясь, то ослабевая, нередко сочетается с ощущением онемения или «ползания мурашек» по рукам.

Аорталгия обусловлена раздражением нервных окончаний в стенке измененной атеросклеротическим процессом аорты или раздражением парааортальных нервных сплетений при перерастяжении стенки аорты.

Следует помнить, что боль при атеросклерозе грудной аорты может также локализоваться в спине (в межлопаточной области), а нередко — в периферических отделах грудной клетки (аналогично боли при межреберной невралгии), что обусловлено сужением устьев межреберных артерий за счет атеросклеротического процесса.

При значительном расширении грудной аорты могут появиться *затруднения глотания* вследствие сдавления пищевода, *охриплость голоса* (сдавление возвратного нерва), *анизокория*.

При поражении дуги аорты могут быть жалобы на головокружение, обмороки, при резком повороте головы возможны эпилептиформные судороги, преходящие парезы.

В поздних стадиях атеросклероза грудной аорты, при выраженном ее уплотнении и расширении можно обнаружить следующие симптомы:

- увеличение ширины сосудистого пучка, определяемое во втором межреберье при перкуссии (в норме ширина сосудистого пучка 4–6 см);
- расширение зоны перкуторного притупления на уровне второго межреберья справа от грудины на 1–3 см (симптом Потэна);
- наличие *ретростеральной* пульсации (видна на глаз или определяется пальпаторно) и значительно реже — пульсации во втором межреберье справа от грудины;
- изменение тембра II тона над аортой (во II межреберье справа) — II тон приобретает металлический оттенок (за счет обызвествления клапана аорты) и воспринимается укороченным по длительности; иногда выслушивается акцент II тона на аорте (чаще при сопутствующей артериальной гипертензии, но иногда и без нее);

- самостоятельный систолический шум над аортой, обусловленный появлением в аорте пристеночных вихревых движений крови в связи с ригидностью и недостаточным расширением аорты во время систолы, а также в связи с неровностями внутренней поверхности аорты и ее расширением;
- положительный симптом **Сиротинина—Куковерова** — усиление систолического шума и одновременно II тона над аортой при поднятии рук вверх и отклонении головы кзади. Появление симптома обусловлено тем, что при таком положении головы и рук ключицы сдавливают подключичные артерии, в начальной части аорты повышается артериальное давление, вследствие чего усиливается вихревое движение крови, появляется акцент II тона, и усиливается шум над аортой;
- повышение систолического и пульсового артериального давления;
- асимметрия пульса и артериального давления на руках (в связи с поражением дуги аорты в месте **отхождения плече-головного** ствола может снизиться наполнение левой подключичной и плечевой артерий).

При рентгенографическом и ультразвуковом исследовании выявляются расширение и уплотнение дуги аорты.

Атеросклероз брюшной аорты

Атеросклероз брюшной аорты — наиболее частая и наиболее рано возникающая локализация атеросклероза. При атеросклерозе брюшной аорты суживаются устья отходящих от нее артериальных ветвей, и нарушаются моторная и секреторная функции пищеварительного тракта. При пальпации органов брюшной полости можно ощутить пульсацию уплотненной и расширенной аорты. Рентгенографическое и ультразвуковое исследования также выявляют уплотнение и расширение брюшной аорты, ее обызвествление.

При *атеросклерозе бифуркации аорты* может сформироваться синдром **Лериша** (хроническая обструкция бифуркации аорты) со следующей симптоматикой:

- перемежающаяся хромота — (больной должен периодически останавливаться во время ходьбы в связи с появлением болей в икроножных мышцах, что обусловлено ишемией нижних **конечностей**);
- похолодание, онемение, бледность ног, выпадение волос и нарушение роста ногтей на ногах;
- атрофия мускулатуры бедер и голеней;
- импотенция (развивается у 30—50% мужчин);
- снижение кожной температуры (ноги **холодные**);
- отсутствие пульсации артерий стоп, подколенной, нередко бедренной артерии;
- появление язв и некрозов в области пальцев и стоп;
- отсутствие пульсации аорты на уровне пупка;
- систолический шум над бедренной артерией в паховом сгибе, по ходу подвздошной артерии с одной или обеих сторон и над брюшной аортой;

- невозможность определить артериальное давление на нижних конечностях аускультативным методом;
 - придоплеровском УЗИ и ангиографии артерий нижних конечностей определяется резкое снижение магистрального кровотока.
- Атеросклероз грудной и брюшной аорты может привести к формированию аневризмы этих отделов.

Аневризма аорты

Аневризма аорты — это локальное мешковидное выбухание стенки аорты или диффузное расширение всей аорты более, чем в 2 раза по сравнению с нормой (А. В. Покровский, 1979).

Патоморфологически аневризмы бывают диффузными и ограниченными.

Диффузные выглядят как значительное расширение просвета аорты различной длины, иногда до 10 см, ограниченные — как различной величины ограниченное выпячивание мешковидной, ладьевидной или воронкообразной формы.

Входное отверстие равно по диаметру аневризме или уже ее. Внутренняя поверхность аневризмы часто бугристая (за счет атероматозного поражения), покрыта тромбами.

Клиническая симптоматика аневризмы аорты обусловлена сдавлением окружающих органов, поэтому зависит от локализации аневризмы, темпов ее увеличения, осложнений (разрыва аневризматического мешка).

Аневризма дуги аорты

Аневризма дуги аорты приводит к сужению отходящих от нее плечевого ствол, левой сонной и подключичной артерий, что проявляется ослаблением и даже исчезновением пульса на стороне поражения. Кроме того, часто бывает паралич левой голосовой связки, сопровождающийся хриплым голосом (сдавление левого возвратного нерва). Характерен симптом **Оливера-Кардарелли** — смещение гортани при систоле сердца вследствие передачи пульсации аневризмы аорты на бронх, трахею и гортань. Сдавление бронха может привести к ателектазу легкого с последующим развитием пневмонии, давление на левый шейный симпатический узел — к возникновению триады Горнера (анизокория, энофтальм, сужение глазной щели).

Аневризма восходящей части аорты

Характерны загрудинные боли, напоминающие аорталгию. При сдавлении трахеи и левого бронха может развиваться инспираторная одышка с затрудненным свистящим дыханием. Над аортой соответственно расположению аневризмы прослушивается систолический шум. В редких случаях (при значительной аневризме) справа от грудины во втором — третьем межреберье определяется притупление перкуторного звука, заметна пульсация. При давлении аневризмы на ветви блуждающего нерва развивается **брадикардия**.

Аневризма грудной части аорты

Проявляется **симптомами** сдавления пищевода и затруднением при глотании, упорной болью в груди, спине вследствие сдавления грудных позвонков и нервных сплетений. **Сдавление** левого легкого нередко ведет к ателектазу и пневмонии. Характерны небольшие повторные легочные кровотечения.

Аневризма нисходящей части аорты

Отмечаются **дисфагия** (вследствие сдавления пищевода и **кардиальной** части желудка), **диспептические** явления, давящие боли в **эпигастрии** (иногда мучительные приступообразные).

Аневризма брюшной части аорты

Вследствие сдавления органов брюшной полости, нервных корешков и сплетений возникают упорные боли в пояснице и **эпигастрии**. Сдавление мочеточников приводит к анурии, почечных артерий — к симптоматической артериальной **гипертензии**, двенадцатиперстной кишки — к явлениям, сходным с **пилороспазмом** (затруднение прохождения пищи, рвота, похудание). На уровне пупка или несколько ниже, левее средней линии живота, можно **пропальпировать** пульсирующую «опухоль», над «опухолью» прослушивается систолический шум. Видимая пульсация этой области называется симптомом Корригена.

Аневризма аорты расслаивающая

Характеризуется расслоением собственной стенки аорты на различном протяжении с образованием двух каналов для кровотока. В зависимости от локализации начала расслоения и его протяженности выделяют три типа. I тип расслоения начинается в восходящем **отделе** аорты и распространяется на грудной и брюшной отделы. При II типе расслоение возникает и ограничивается восходящим **отделом** аорты. При III типе расслоение появляется в начале нисходящего отдела аорты и может захватывать брюшной сегмент аорты. В клиническом течении **расслаивающей** аневризмы выделяют два этапа: первый соответствует разрыву интимы аорты, образованию **внутристеночной** гематомы и началу расслоения, второй характеризуется полным разрывом стенки аорты с последующим кровотечением. На первом этапе развития **расслаивающей** аневризмы возможны три формы течения: острая, ведущая к смерти в течение нескольких часов или 1–2 дней, **подострая** — заболевание протекает несколько дней или 2–4 недели; хроническая — время процесса определяется месяцами. Для острой формы характерны боли за грудиной, в спине или **эпигастральной** области. Боль, **то** затихающая, **то** резко усиливающаяся, указывает на дальнейшее расслоение. Она может **быть** мигрирующей, волнообразной, постепенно распространяющейся по спине, вдоль позвоночника (по ходу расслоения аорты). **Артериальное** давление вначале повышается, затем снижается. При I и II типах **расслаивающей** аневризмы может остро развиваться **аортальная** недостаточность с низким систолическим давлением, **систолодиастолическим**

шумом над аортой, быстро прогрессирующей сердечной недостаточностью. У некоторых больных выявляются асимметрия пульса на руках и ногах, гемипарезы, паралигии. Хроническая форма расслаивающейся аневризмы характеризуется в первую очередь картиной острого расслоения в анамнезе. При выслушивании сердца обнаруживается систолический или систолодиастолический шум над аортой при I и II типах расслоения, систолический шум — при III типе (табл. 19).

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование. При аневризмах восходящей части аорты на переднезадних рентгенограммах отмечается расширение сосудистого пучка вправо и выбухание правой стенки восходящей аорты. Увеличение восходящего отдела аорты лучше выявляется во второй косой проекции. При аневризмах дуги аорты тень расширенной аорты располагается по средней линии, весь сосудистый пучок резко расширен. Аневризмы нисходящего отдела аорты выбухают в левое легочное поле и хорошо видны во второй косой проекции. Можно видеть смещение аневризмой контрастированного пищевода. Для аневризмы грудной аорты характерны выраженная пульсация, неотделимость контура аневризмы от тени аорты, ровный наружный контур аневризматического мешка. При аневризме брюшной аорты на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости обнаруживаются тень аневризматического мешка и кальциноз его стенки, иногда — узурация тел поясничных позвонков.

Изотопная ангиография. Выявляет гиперконтрастирование аневризматического мешка.

Ультразвуковое сканирование позволяет установить размеры аорты и обнаружить аневризму, особенно в брюшном отделе.

Аортография. Считается одним из достоверных методов выявления аневризмы аорты. Основной признак расслаивающейся аневризмы аорты — двойной контур аорты. Истинный просвет аорты всегда узкий и чаще расположен медиально. Ложный просвет большой, неравномерно расширен.

Осложнения

Грозным осложнением аневризм аорты является прорыв в верхнюю полую вену (аневризма восходящей части аорты), трахею и пищевод (аневризма дуги аорты), брюшную полость, забрюшинную клетчатку, кишки, нижнюю полую вену (аневризма брюшной части аорты). Клиника прорыва аневризмы развивается быстро, характеризуется симптомами шока, быстрым летальным исходом.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

Наиболее характерными клиническими симптомами являются:

- слабость в ногах, повышенная утомляемость при ходьбе;
- ощущение постоянной зябкости ног, онемение, ощущение ползания мурашек по ногам;

Табл. 19. Варианты «клинических масок» и наиболее частые диагностические ошибки приращивающей аневризме аорты (А. Н. Сененко, 1986)

Варианты «клинических масок»	Клинические проявления	Возможные ошибочные и неопределенные диагнозы
Сердечно-сосудистые:		
Коронарные	Боль, коллапс, шок, иногда инфарктоподобные изменения ЭКГ	Инфаркт миокарда. Острая коронарная недостаточность
Перикардиальные	Боль, шум трения перикарда, клиническая смерть	Острая коронарная недостаточность. Острый перикардит
Клапанные (эндокардиальные)	Систолический и диастолический шумы, преимущественно над аортой	Ревматический аортальный порок. Бактериальный эндокардит. Недостаточность клапанов аорты
Миокардиальные	Расширение границ сердца, приглушение тонов, диастолический ритм галопа, сердечная астма	Инфаркт миокарда. Острый миокардит. Острая сердечная недостаточность
Периферические (сосудистые)	Боль и другие признаки нарушенного кровообращения в соответствующих органах	Острые тромбоэмболии (острая артериальная непроходимость). Гангрена нижних конечностей. Синдром Такаясу. Коллапс неизвестного происхождения
Легочные:		
Пневмонические	Одышка, боли, кашель, влажные хрипы, кровохарканье, лихорадка, лейкоцитоз	Крупозная пневмония. Сливная очаговая пневмония
Плевральные	Боль, одышка, лихорадка, лейкоцитоз, извлечение крови при пункции плевры	Геморрагический экссудативный плеврит. Опухоль. Туберкулез
Сосудистые	Боль, коллапс, кровохарканье	Тромбоэмболия легочной артерии. Инфаркт легкого
Медиастинальные	Полиморфный стенотический синдром	Опухоль средостения
Церебральные	Разнообразные неврологические расстройства, нарушение сознания, параличи и парезы	Острое нарушение мозгового кровообращения
Желудочно-кишечные	Боль, желудочно-кишечное кровотечение, прощупывание «опухоли» в животе	«Острый живот». Прободная или кровоточащая язва. Острый панкреатит или холецистит. Острая кишечная непроходимость. Опухоль брюшной полости
Почечные	Боль, олигурия или анурия, гематурия, азотемия	Инфаркт почек. Острый нефрит. Паранефрит
Анемические	Бледность, желтуха, падение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови, ретикулоцитоз, клинико-лабораторный синдром гемолиза	Гипо- и пинормохромная анемия неясного происхождения. Гемолитическая анемия

- синдром перемежающейся хромоты (боли в икроножных мышцах, возникающие при ходьбе и заставляющие больного остановиться, после **чего** боли проходят);
- бледность, похолодание ног, трофические нарушения кожи в области стоп, голеней (образование трофических язв, гангрены);
- резкое ослабление или отсутствие пульса на *a.tibialis post.* и *a.dorsalis pedis*;
- нарушение кровотока в магистральных артериях ног, выявляемое с помощью **реовазографии**, **доплеровского** ультразвукового исследования, ангиографии.

При наличии атеросклероза периферических артерий (лучевых, плечевых, темпоральных, нижних конечностей) нередко при пальпации удается определить их плотность, неравномерность утолщения стенок (сосуды приобретают форму четок), извитость артерий, а при пальпации пульса определяется более быстрый и энергичный подъем пульсовой волны.

Атеросклероз церебральных артерий

При атеросклерозе церебральных артерий больных беспокоят головокружение, головная **боль**, шум в голове, ощущение звона в ушах, резкое снижение памяти (особенно характерен признак **Рибо** — плохая память на недавние события и хорошая — на события давних **лет**), нарушение сна. У **больных** значительно меняется характер, они становятся **скудными**, мелочными, скардными, раздражительными, плаксивыми, придирчивыми, неряшливыми, неопрятными. Значительно изменяется внешний вид больных: лицо становится маловыразительным, **амимичным**, взгляд — тусклым, появляется шаркающая походка.

Выраженному церебральному атеросклерозу обычно сопутствуют значительные склеротические изменения артерий сетчатки, что легко определяется при офтальмоскопии. При церебральном атеросклерозе появляются **патологические** изменения **реоэнцефалограммы** и электроэнцефалограммы.

Церебральный атеросклероз может осложниться развитием тромбоза или **ишемической** о инсульта.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

1. Общий анализ крови и мочи без изменений.
2. Биохимический анализ крови.

Характерными изменениями являются увеличение количества общего холестерина сыворотки крови, **триглицеридов**, холестерина **липопротеинов** низкой и очень низкой плотности, коэффициента **атерогенности** и снижение холестерина **липопротеинов** высокой плотности. Коэффициент атерогенности по А. Н. Климову рассчитывается по формуле:

$$\text{Коэффициент атерогенности} = \frac{\text{Общий холестерин} - \text{ХСЛПВП}}{\text{ХСЛПВП}}$$

Коэффициент атерогенности отражает соотношение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов. В норме у здоровых мужчин в возрасте 40–60 лет без клинических признаков атеросклероза он колеблется от 3 до 3.5. У лиц с ИБС он обычно более 4.

Холестерин ЛПОНП рассчитывается по формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПНП}$$

или по второй формуле:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} : 2.18 \text{ (ммоль/л)}.$$

3. Электрофоретическое исследование липопротеинов сыворотки крови (обычно используется диск-электрофорез в полиакриламидном геле) выявляет увеличение уровня ЛПНП и ЛПОНП и снижение — ЛПВП. Нормальное содержание фракций липопротеинов при определении их методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле:

пре β -ЛП (ЛПОНП)	0–2%
β -ЛП (ЛПНП)	27–32%
α -ЛП (ЛПВП)	45–52%
Альбумины+СЖК	14–15%
Хиломикроны	14%

4. Определение апо-В-протеина в сыворотке крови выявляет его увеличение. В норме содержание апо-В-протеина в крови составляет

- у мужчин — 0.60–1.38 г/л,
- у женщин — 0.52–1.29 г/л.

Повышение содержания в крови апо-В-протеина ассоциируется обычно с высоким уровнем ЛПНП и является важным маркером риска атеросклероза или проявлением уже развившегося атеросклероза.

5. Определение иммунологическим методом содержания в крови липопротеина (а) — у многих больных уровень липопротеина (а) повышен. Это является важным маркером развития атеросклероза и ИБС.

6. Исследование коагулограммы — часто обнаруживается склонность к гиперкоагуляции. Методы исследования коагулирующей активности крови и нормальные показатели коагулограммы — см. в главе «Методы диагностики гемостаза».

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время для диагностики атеросклероза артерий различных областей используют методы:

- рентгенологический с контрастированием сосудистого русла (ангиография);

- компьютерная ангиография — современный метод исследования коронарных артерий, основанный на спиральной компьютерной томографии;
- ультразвуковой (наиболее широко применяется для исследования сонных и **verteбральных** артерий), в норме толщина слоя интимамедиа в сонных артериях составляет от 0,6 до 0,8 мм, величина более 1 мм рассматривается как утолщение этого слоя, для изучения состояния коронарных артерий сейчас применяется **внутрикоронарное** ультразвуковое исследование;
- магнито-резонансная ангиография с использованием трехмерной реконструкции изображения (наиболее перспективный метод);
- электронно-лучевая томография. С помощью электронно-лучевой томографии можно получить трехмерное изображение сердца, а также оценить содержание кальция в коронарных артериях, сделать заключение о выраженности атеросклеротического процесса в них и о локализации **атеросклеротических** бляшек (Е. И. Чазов, 2001).

Указанные методы исследования позволяют выявить нарушения кровотока в артериях, утолщение, неровность стенок артерий при атеросклерозе.

О данных инструментального исследования кровотока в коронарных артериях см. гл. «Ишемическая болезнь сердца».

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Биохимический анализ крови: определение содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, **трансаминаз**, билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, белковых фракций, мочевины, глюкозы.
3. Исследование **коагулограммы**, подсчет количества тромбоцитов в периферической крови, определение агрегации тромбоцитов.
4. Определение индекса Кетле, окружности талии, при наличии избыточной массы тела — тест на толерантность к глюкозе.
5. ЭКГ, измерение артериального давления.
6. Исследование сосудов глазного дна (офтальмоскопия).
7. Ультразвуковое исследование сердца и аорты.
8. Рентгеноскопия сердца и аорты (при невозможности УЗИ).

Программа обследования модифицируется в зависимости от преобладания в клинической картине симптомов атеросклероза артерий определенной локализации.

КЛАССИФИКАЦИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В новой международной классификации болезней X пересмотра МКБ-X атеросклероз рассматривается в разделе «Болезни артерий, ар-

териол и капилляров», который включает рубрики 170—179 (см. приложение в конце книги).

Другие клинически важные формы атеросклероза включены в другие разделы:

167.2. Атеросклероз церебральных артерий

К55.1. Атеросклероз мезентериальных артерий.

Атеросклероз коронарных артерий фактически представлен в рубриках 120—125 (Ишемическая болезнь сердца).

По-прежнему заслуживает внимания *классификация атеросклероза А. Л. Мясникова*, предложенная еще в 1965 г. Она удачно отражает стадии, формы и локализацию процесса.

Классификация атеросклероза А. Л. Мясникова (1965)

I. Формы атеросклероза

1. Атеросклероз
 2. Кальциноз артерий
 3. Артериолосклероз
 4. Возрастные уплотнения артерий
 5. Хронические артерииты с переходом в склероз
- II. Формы атеросклероза по происхождению

A. Гемодинамические

- а) при гипертонической болезни
- б) при ангиоспазмах
- в) при других вазомоторных нарушениях

Б. Метаболические

- а) при конституционально-наследственных нарушениях липидного обмена
- б) при алиментарных нарушениях
- в) при эндокринных заболеваниях (сахарном диабете, гипотиреозе, недостаточности половых желез)

В. Смешанные

III. Локализация

- атеросклероз коронарных артерий
- атеросклероз аорты
- мозговая форма
- почечная форма
- мезентериальная форма
- атеросклероз периферических артерий
- атеросклероз легочной артерии

IV. Стадия и степень поражения

- начальный (доклинический) период
 - период клинических проявлений
- I — ишемическая стадия
 - II — тромбонекротическая стадия
 - III — фиброзная стадия

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС) — острое или хроническое поражение сердца, обусловленное уменьшением или полным прекращением доставки крови к миокарду в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, что нарушает равновесие между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде.

ИБС является одним из наиболее распространенных заболеваний в экономически развитых странах и одной из наиболее частых причин смерти. В 12 странах Европейского сообщества заболеваемость ИБС составила 34 на 100 тыс. населения в 1994 г., в России — 93 на 100 тыс. населения в том же году. Распространенность стенокардии в России в 1997 г. по данным Европейского общества кардиологов колебалась от 30 до 40 тыс. человек на 1 млн. населения. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, является по-прежнему ведущей причиной общей смертности населения. Kesteloot (1999) сообщает, что за период 1990–1995 г. в возрастной группе 65–74 лет смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет примерно 48% общей смертности у мужчин и 50% у женщин. Приведенные данные свидетельствуют о большой социально-экономической значимости ИБС.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиной развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий, причем не только у пожилых людей, но и у лиц более молодого возраста, например, у мужчин в возрасте до 40 лет. Сердце кровоснабжается коронарными артериями. Левая коронарная артерия делится на 2 большие ветви: переднюю нисходящую и огибающую артерии. Передняя нисходящая артерия снабжает кровью переднюю стенку левого желудочка и $2/3$ межжелудочковой перегородки, а огибающая артерия — часть заднебоковой поверхности сердца. Правая коронарная артерия обеспечивает снабжение кровью правого желудочка и задней поверхности левого желудочка, а также атриовентрикулярный узел и межжелудочковую перегородку.

Атеросклеротический процесс чаще всего поражает переднюю нисходящую (межжелудочковую) ветвь левой коронарной артерии, затем огибающую ветвь левой коронарной артерии и правую коронарную артерию. К сожалению, по мере прогрессирования атеросклероз поражает две и более ветвей коронарных артерий, причем наиболее характерно повреждение преимущественно верхних (проксимальных) отделов. По данным Strong, атеросклеротические поражения чаще всего располагаются на расстоянии первых 6 см от устья коронарных артерий. Н. С. Бусленко (2001) отмечает, что у подавляющего большинства больных ишемической болезнью сердца при коронарографии определяются

множественные поражения коронарных артерий (три, четыре, пять крупных коронарных ветвей). При наличии у больного выраженной клинической картины ИБС имеется обычно **стенозирующий** коронарный атеросклероз с сужением просвета коронарной артерии на 75% и более. У больных с безболевой формой ИБС **коронарография** обычно выявляет **атеросклеротические** изменения в одной коронарной артерии.

Поражение коронарной артерии и, следовательно, развитие ишемии миокарда может быть обусловлено не только **атеросклеротическим** процессом. Так, ишемию миокарда могут вызывать следующие **неатеросклеротические** поражения коронарных артерий:

- врожденные аномалии коронарных артерий (**отхождение** огибающей артерии от правого коронарного синуса или правой коронарной артерии; отхождение правой коронарной артерии от левого коронарного синуса или левой коронарной артерии от правого коронарного синуса);
- расслаивание коронарной артерии (спонтанное или вследствие расслаивания аневризмы аорты, иногда при баллонной коронарной ангиопластике);
- воспалительные поражения коронарных артерий (при узелковом панартериите и других системных васкулитах, реже — при ревматизме);
- сифилитический аортит (воспалительный процесс распространяется на восходящую аорту, аортальный клапан и коронарные артерии);
- синдром **Гурлер** (врожденное нарушение обмена **мукополисахаридов**, наследуемое по **аутосомно-рецессивному** типу; в связи с недостаточностью активных **лизосомальных** ферментов происходит накопление гликозаминогликанов в органах и тканях, развитие ранних **ишемических** изменений миокарда, а также застойной сердечной недостаточности и клапанных пороков — недостаточности митрального и аортального **клапанов**);
- лучевой фиброз коронарных артерий (развивается после облучения средостения, например, при лимфогранулематозе, при этом чаще поражается проксимальный сегмент передней нисходящей артерии, так как она находится на передней поверхности сердца);
- эластическая псевдоксантома (наследственное заболевание, при котором наблюдаются фрагментация и **кальциноз** соединительной ткани, и развивается прогрессирующее сужение коронарных артерий; другими проявлениями заболевания могут быть псевдоксантомы, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии на **глазном дне**);
- эмболия коронарной артерии (чаще всего при инфекционном эндокардите, мерцательной аритмии, реже — при ревматических пороках сердца и коронарной ангиопластике).

Однако следует подчеркнуть, что ишемия миокарда, вызванная вышеуказанными причинами, не трактуется как ишемическая болезнь сердца, а расценивается лишь как проявление основного заболевания (не атеросклероза), приведшего к поражению коронарных артерий.

ПАТОГЕНЕЗ

Основной патофизиологической особенностью ишемической болезни сердца является остро возникшее или хроническое несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности. Основные факторы, определяющие потребности миокарда в кислороде и снабжение миокарда кислородом, представлены на рис. 13 (P. Ganz, W. Ganz, 2001).

Из рисунка видно, что *потребность миокарда в кислороде* определяется следующими основными факторами: частотой сердечных сокращений (ЧСС); сократимостью сердечной мышцы; напряжением стенок левого желудочка во время систолы. При увеличении значений этих показателей возрастает потребность миокарда в кислороде.

Снабжение (обеспечение) миокарда кислородом зависит от способности крови транспортировать кислород и, разумеется, от состояния и величины коронарного кровотока. В свою очередь, на коронарный кровоток оказывают выраженное влияние два важнейших фактора: сопротивление коронарных артерий и перфузионное давление в диастолической фазе (т.е. разница между диастолическим давлением в аорте и диастолическим давлением в левом желудочке). Как известно, обеспечение миокарда кровью по коронарным артериям происходит в фазе диастолы.

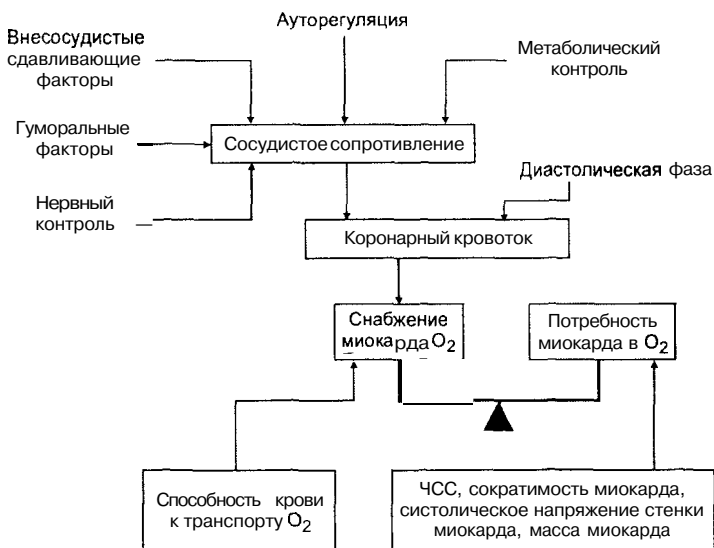


Рис. 13. Факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде и снабжение миокарда кислородом (P. Ganz, W. Ganz, 2001, с изм.).

В норме существует баланс между потребностями миокарда в кислороде и снабжением миокарда кислородом. При возрастании потребности миокарда в кислороде коронарные артерии расширяются, их сопротивление снижается, коронарный кровоток значительно увеличивается (возрастает коронарный резерв), миокард получает необходимое количество крови и, следовательно, кислорода. При невозможности адекватного увеличения кровотока в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде развивается ишемия миокарда (рис. 14).

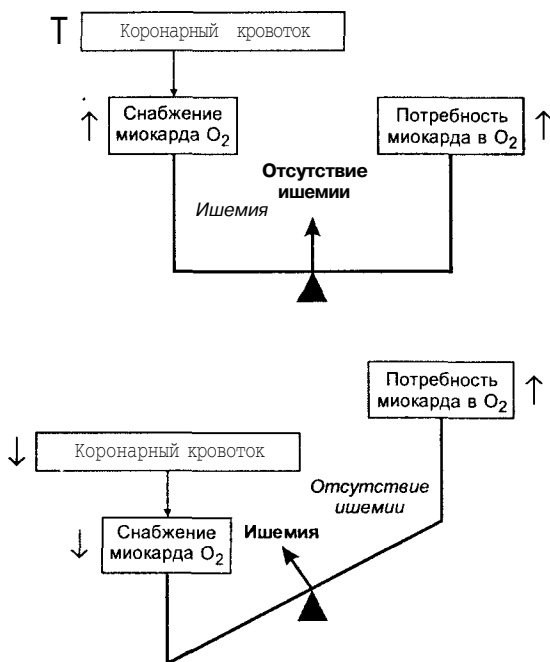


Рис. 14. Возникновение ишемии миокарда при дисбалансе между потребностями миокарда в кислороде и коронарным кровотоком.

Развитию несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока удовлетворить эти потребности способствуют следующие основные патогенетические факторы.

Органическая обструкция коронарной артерии атеросклеротическим процессом

Резкое ограничение коронарного кровотока при атеросклерозе коронарных артерий обусловлено:

- инфильтрацией стенки коронарных артерий атерогенными липопротеинами, формированием атеросклеротической бляшки,

воспалительного и фиброзного процессов в ней и последующим **стенозированием** артерий;

- формированием агрегатов тромбоцитов и затем тромба в области атеросклеротической бляшки.

Динамическая обструкция коронарных артерий вследствие развития коронароспазма на фоне атеросклеротически измененных артерий

В этой ситуации степень сужения просвета артерии зависит не только от выраженности атеросклеротического процесса, но и от выраженности и продолжительности спазма (концепция «динамического стеноза»). Под влиянием спазма стеноз коронарных артерий может возрасти до критической величины — 75%, что ведет к развитию стенокардии напряжения и других клинических проявлений ИБС. В настоящее время роль коронароспазма в развитии ИБС доказана с помощью селективной **коронарографии**. У большинства больных ИБС спазм коронарных артерий развивается на фоне атеросклеротического процесса, который извращает реактивность коронарных артерий, они становятся гиперчувствительными к воздействию **неврогенных** стимулов и факторов внешней среды.

Коронарные артерии **иннервируются** тремя отделами вегетативной нервной системы: парасимпатическим (**холинергическим**), симпатическим (**адренергическим**) и неадренергическим — **нехолинергическим (НАНХ)**. К коронарным артериям подходят волокна от сердечных сплетений, содержащих смешанные **холинергические** и **адренергические** нервные окончания. Волокна НАНХ проходят в составе блуждающего нерва (парасимпатического отдела вегетативной нервной системы). Влияние вегетативной нервной системы на коронарные артерии реализуется путем взаимодействия **нейромедиаторов** с соответствующими рецепторами, расположенными в коронарных артериях.

При возбуждении парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на окончаниях ветвей блуждающего нерва выделяется нейромедиатор **ацетилхолин**, взаимодействующий с **холинергическими** рецепторами. Под влиянием **холинергических** нервов происходит расширение коронарных артерий. Известно, что нейромедиатор ацетилхолин оказывает «двойное» влияние на коронарные артерии: вызывает сокращение гладкой мускулатуры и эндотелий-зависимую **дилатацию** за счет выделения эндотелием **вазодилатирующих** факторов (азота оксида и других). В конечном итоге у здоровых людей под влиянием блуждающего нерва происходит расширение коронарных артерий. В норме при сохраненной **эндотелиальной** функции осуществляется рефлекторная парасимпатическая коронарная **вазодилатация** путем включения следующих механизмов:

- **каротидных** барорецепторов, реагирующих на изменение артериального давления;
- **каротидных телец**, активирующихся при гипоксии и **гиперкапнии**;

- кардиальных механорецепторов, стимулирующихся при снижении наполнения желудочков сердца или малом конечном систолическом объеме (Feigl, 1998)

У больных с атеросклерозом коронарных артерий и ИБС указанные регуляторные механизмы, принимающие участие в коронарной вазодилатации, нарушаются, и вазоконстрикторные реакции начинают преобладать.

Симпатическая нервная система оказывает как сосудосуживающее, так и сосудорасширяющее влияние на коронарные артерии через α - и β -адренорецепторы. Существуют две подгруппы α -адренорецепторов: α_1 -адренорецепторы расположены в постсинаптических клетках и преимущественно в крупных коронарных артериях; α_2 -адренорецепторы локализованы в клетках пресинапса и в мелких коронарных артериях. Медиатором для α_1 -адренорецепторов сосудов являются норадреналин и адреналин, для α_2 -адренорецепторов — норадреналин. Основная роль пресинаптических α_2 -адренорецепторов заключается в торможении чрезмерного выброса в синаптическую щель норадреналина по механизму обратной связи.

Активация симпатической нервной системы и возбуждение α -адренорецепторов вызывает спазм коронарных артерий.

β -Адренорецепторы также подразделяются на 2 группы: β_1 -адренорецепторы локализуются преимущественно в миокарде и при возбуждении оказывают стимулирующее влияние на сердце (повышают сократительную функцию и частоту сокращений сердца); β_2 -адренорецепторы расположены преимущественно в бронхиальной мускулатуре и сосудах, их возбуждение вызывает расширение бронхов и вазодилатацию, в том числе и коронарных артерий. В последние годы выделяют также β_3 -адренорецепторы, расположенные в постсинаптических эффекторных клетках, преимущественно в адипоцитах.

И. С. Ламбич, С. П. Стожич (1990) указывают, что малые (интрамуральные) ветви коронарных артерий обладают преимущественно β -адренергической активностью, а большие (субэпикардальные) коронарные артерии — преимущественно α -адренергической активностью. Количество β -адренергических рецепторов в стенке коронарной артерии находится в прямой связи с периваскулярной адренергической иннервацией.

Как было указано выше, в регуляции тонуса коронарных артерий значительную роль играет также неадренергическая-нехолинергическая нервная система. Медиаторами нервных окончаний этих нервных волокон в коронарных артериях являются субстанция Р, нейротензин. Эти пептиды образуются также в островках Лангерганса, слизистой оболочке желчных путей, желудка, кишечника, бронхов, носа, уrogenитальных путей. Субстанция Р и нейротензин оказывают сосудосуживающее действие на коронарные артерии прямым путем, посредством гистамина, высвобождаемого из тучных клеток и, кроме того, через симпатические нервные окончания.

У больных ИБС в развитии коронароспазма большую роль играет серотонин, который высвобождается из агрегатов тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию следующим образом:

- активизирует серотонинергические рецепторы в клетках гладкой мускулатуры сосудов;
- повышает вазоконстрикторный ответ на другие нейрогуморальные медиаторы (норадреналин, ангиотензин II);
- активизирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы;
- способствует выделению норадреналина из депо адренергических нервных окончаний.

В развитии коронароспазма имеют также значение метаболиты арахидоновой кислоты простагландин F2 α , лейкотриены LTC4 и LTD4, а также дисфункция эндотелия (см. далее).

Снижение способности коронарных артерий адекватно расширяться под влиянием метаболических факторов при возрастании потребности миокарда в кислороде

Важнейшую роль в регуляции коронарного кровотока играют местные метаболические факторы. Повышение потребности миокарда в кислороде вызывает расширение коронарных артерий. При уменьшении коронарного кровотока, падении парциального давления кислорода метаболизм миокарда изменяется, переключается на анаэробный путь, в миокарде накапливаются вазодилатирующие метаболиты (аденозин, молочная кислота, инозин, гипоксантин), способные расширять коронарные артерии. Важнейшим из этих веществ является аденозин. Его образование происходит следующим образом. В миокардиоците АТФ последовательно превращается в аденозиндифосфат, затем в аденозинмонофосфат, из которого под влиянием фермента 5'-нуклеотилазы образуется аденозин. Далее из миокардиоцита аденозин поступает в интерстициальное пространство и вызывает расширение артериол и капилляров. В интерстициальном пространстве аденозин превращается в инозин, из которого в последующем образуется гипоксантин под влиянием фермента нуклеозидфосфоридазы, локализованной в эндотелиоцитах. Инозин и гипоксантин, как и аденозин, оказывают на коронарные артерии и их ветви расширяющее действие. Определенная часть аденозина возвращается в миокардиоцит, где под влиянием фермента аденозинкиназы превращается в аденозинмонофосфат и затем под влиянием аденозиндеаминазы — в инозинмонофосфат с последующим образованием инозина. Часть инозина, также обладающего вазодилатирующим эффектом, поступает в интерстициальное пространство миокарда.

Аденозин является метаболитом с резко выраженным коронарорасширяющим эффектом и важнейшим местным регулятором коронарного кровотока. Тканевая концентрация аденозина тесно коррелирует с величиной коронарного кровотока. Существует ярко выраженный параллелизм между увеличением уровня аденозина в миокарде и

коронарного кровотока при разной степени гипоксии. Таким образом, аденозин является ключевым метаболическим фактором местной ауторегуляции коронарного кровотока. Пути метаболизма аденозина в миокарде представлены на рис. 15.

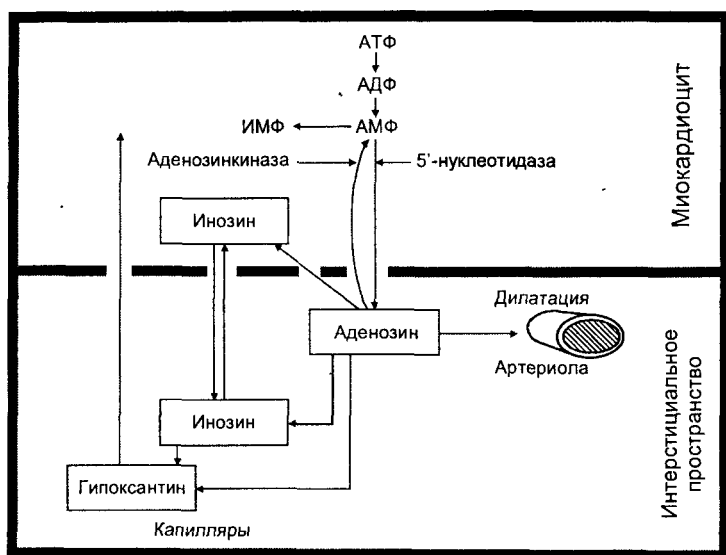


Рис. 15. Пути метаболизма аденозина в миокарде (пояснение в тексте)

АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; ИМФ — инозинмонофосфат.

Johnson (1978) сформулировал аденозиновую гипотезу ауторегуляции коронарного кровотока, согласно которой первоначальной причиной увеличения продукции аденозина является уменьшение напряжения кислорода в миокарде, что снижает синтез АТФ, одновременно увеличивает уровень АМФ и ослабляет нормальное угнетающее влияние АТФ на фермент 5'-нуклеотидазу, катализирующий образование аденозина из АМФ. Механизм вазодилатирующего действия аденозина заключается в торможении поступления кальция в гладкомышечные клетки.

Значительную роль в регуляции коронарного кровотока играют также инозин, гипоксантин, азота оксид (эндотелиальный вазодилатирующий фактор — см. далее), вазодилатирующие простагландины, АТФ-чувствительные K^+ -каналы, парциальное напряжение в миокарде кислорода и углекислоты.

При ИБС метаболическая регуляция коронарного кровотока значительно нарушается, становится несовершенной и не обеспечивает

энергетические потребности миокарда. К тому же измененные атеросклеротическим процессом коронарные артерии не могут адекватно расширяться в соответствии с возросшими потребностями миокарда.

Роль эндотелиальной дисфункции

Нарушение функции эндотелия играет огромную роль в развитии ИБС. В эндотелии вырабатывается ряд веществ, обладающих сосудосуживающим и прокоагулянтным действием, а также факторы, оказывающие сосудорасширяющий и антикоагулянтный эффекты. В норме между этими двумя группами факторов существует своеобразное динамическое равновесие.

Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтной, антитромботической и антиагрегационной активностью и обеспечивает свободный ток крови по кровеносным сосудам. При ИБС ситуация становится противоположной, преобладает продукция эндотелиальных факторов, обладающих прокоагулянтным и проагрегантным эффектом (см. далее).

Нарушение эндотелиальной вазодилатирующей функции

Роль нарушений синтеза эндотелиального вазодилатирующего фактора — азота оксида

В 1980 г. Furchgott и Zawadzki обнаружили существование выделяемого эндотелием вазодилатирующего вещества и назвали его «эндотелиальным фактором релаксации». Семь лет спустя группа исследователей под руководством Moncada установили химическую структуру этого фактора, оказалось, что это NO — азота оксид. Он присутствует во всех типах эндотелия — независимо от размера и функции сосуда (О. А. Гомазков, 2000). Азота оксид (NO) образуется в эндотелиоцитах из L-аргинина под действием фермента NO-синтазы (NO-синтазы). Существует семейство NO-синтаз, включающее:

- конституциональную/нейрональную NO-синтазу (NO-синтаза 1-го типа);
- «индуцибельную» NO-синтазу (NO-синтаза 2-го типа);
- конституциональную/эндотелиальную NO-синтазу (NO-синтаза 3-го типа).

Конституциональная нейрональная NO-синтаза обнаружена преимущественно в структурах центральной и периферической нервной системы, экспрессируется постоянно и в норме, и при различных видах патологии, принимает участие в регуляции артериального давления, предполагается ее роль в развитии процессов нейродегенерации. Ген конституциональной нейрональной NO-синтазы располагается в хромосоме 12, в регионе 12q24.

«Индукцибельная» NO-синтаза (iNO) может экспрессироваться в клетках эндотелия и макрофагах только при патологических процессах, прежде всего при воспалении. Этот фермент участвует в синтезе провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α ,

интерлейкина-1 β . Другие цитокины — интерлейкин-4, интерлейкины 8, 10, тромбоцитарный фактор роста- β тормозят индукцию uNO. Таким образом, экспрессия uNO и, следовательно, синтез азота оксида (NO) зависят от влияния цитокинов, выраженности воспаления. Известно, что будучи экспрессирована, индуцибельная NO-синтаза приводит к синтезу больших количеств азота оксида, в частности при сепсисе, воспалении, под влиянием бактериальных токсинов. Образование больших количеств азота оксида при этих состояниях является одним из факторов, приводящих к артериальной вазодилатации, резкому снижению артериального давления, шоку. Индуцибельная NO-синтаза экспрессируется также в сердце при инфаркте миокарда, миокардите, сердечной недостаточности (О. А. Гомазков, 2000). Эта изоформа NO-синтазы характеризуется способностью прочно связывать кальмодулин даже в отсутствии кальция.

Конституциональная эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа участвует в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса. Ген, кодирующий синтез этого фермента, локализован в хромосоме 7, в регионе 7q35–36. Эндотелиальная NO-синтаза, как и нейрональная NO-синтаза, экспрессируется постоянно как в норме, так и при патологических состояниях. Вначале полагали, что эндотелиальная NO-синтаза локализуется только в эндотелиоцитах, в последующем было установлено, что она экспрессируется также и в других клетках (табл. 20).

Синтез азота оксида (NO) происходит в эндотелиальных клетках следующим образом. Конституциональная эндотелиальная NO-синтаза катализирует реакцию пятиэлектронного окисления гуанидинового азота L-аргинина с образованием NO и L-цитруллина. Косубстратами NO-синтазы являются молекулярный кислород и НАДФН,

Табл. 20. Локализация эндотелиальной NO-синтазы 3-го типа (Sase, Michel, 1997; цит.: Л. О. Минушкина, Д. А. Затеищikov, Б. А. Сидоренко, 2000)

Локализация NO-синтазы 3-го типа	Физиологическая роль
Эндотелий сосудов	Релаксация гладкомышечных клеток Угнетение агрегации тромбоцитов Подавление роста гладкомышечных клеток Модуляция эндотелиальных прокоагулянтных факторов
Кардиомиоциты	Ослабление сократительного тонуса
Клетки — водители ритма сердца	Медияция холинергического отрицательного хронотропного влияния
Тромбоциты	Блокирование агрегации тромбоцитов по механизму отрицательной обратной связи
Головной мозг (гиппокамп)	Долговременная память
Эпителий легких	Секреторная функция, ионообмен (?)
Эпителий почек	Транспорт (?), экскреция (?), фильтрация (?)

а кофакторами фермента служат ФАД, ФМН, тетрагидробиоптерин и гем. В присутствии Ca^{2+} /кальмодулина и L-аргинина происходит перенос электронов от НАДФ·Н через ФАД и ФМН к гему, в результате чего происходит восстановление гема. Восстановленный гем связывает кислород. Образовавшийся комплекс окисляет L-аргинин, при этом образуется N^G -гидрокси-L-аргинин, который далее под влиянием комплекса восстановленный гемоглобин-кислород окисляется с образованием NO, L-цитруллина и воды.

Следует подчеркнуть, что постоянное (базальное) образование в эндотелии NO обеспечивается конституциональной эндотелиальной NO-синтазой, которая является Ca^{2+} -кальмодулинзависимым ферментом.

После образования в эндотелиоцитах NO диффундирует в просвет сосуда и к гладкомышечным клеткам. Важнейшая функция азота оксида — участие в регуляции сосудистого тонуса (вазодилатация). Проникнув в гладкомышечную клетку сосуда, NO связывается с протетической группой гема растворимой гуанилатциклазы, в результате чего резко и быстро увеличивается количество циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, увеличение содержания цГМФ приводит к снижению содержания свободного кальция в цитоплазме и значительному снижению чувствительности к нему сократительного аппарата миоцитов сосуда, вследствие чего кровеносные сосуды (в том числе коронарные артерии) расширяются (Cohen, Vanhoutte, 1995). Схема образования в эндотелиоцитах азота оксида и его влияние на гладкомышечные клетки сосудов представлены на рис. 16. В ходе синтеза азота оксида под влиянием фермента конституциональной эндотелиальной NO-синтазы могут образовываться несколько альтернативных продуктов (рис. 17). Следует обратить внимание на то, что недостаток тетрагидробиоптерина (BH_4) нарушает окисление L-аргинина. В результате наблюдается преобладание образования супероксида по сравнению с NO. При повышенном образовании пероксинитрита (OONO^-) происходит разрушение NO.

В настоящее время установлено, что продукция азота оксида эндотелием бывает базальной и стимулированной.

Базальная продукция NO

Постоянная (базальная) продукция NO клетками эндотелия играет огромную роль, так как участвует в регуляции тонуса сосудов в покое, вызывая определенную степень их дилатации и препятствуя вазоконстрикции. Уровень базальной секреции NO определяется пульсирующим характером кровотока по кровеносным сосудам и напряжением сдвига. Напряжение сдвига — это сила воздействия потока движущейся крови на соответствующий отдел эндотелия, определяемая в соответствии с формулой Пуазейля. Величина напряжения сдвига прямо пропорциональна скорости кровотока и вязкости крови и обратно пропорциональна радиусу просвета кровеносного сосуда. Следовательно, уменьшение по любой причине (атеросклероз, васкулит)

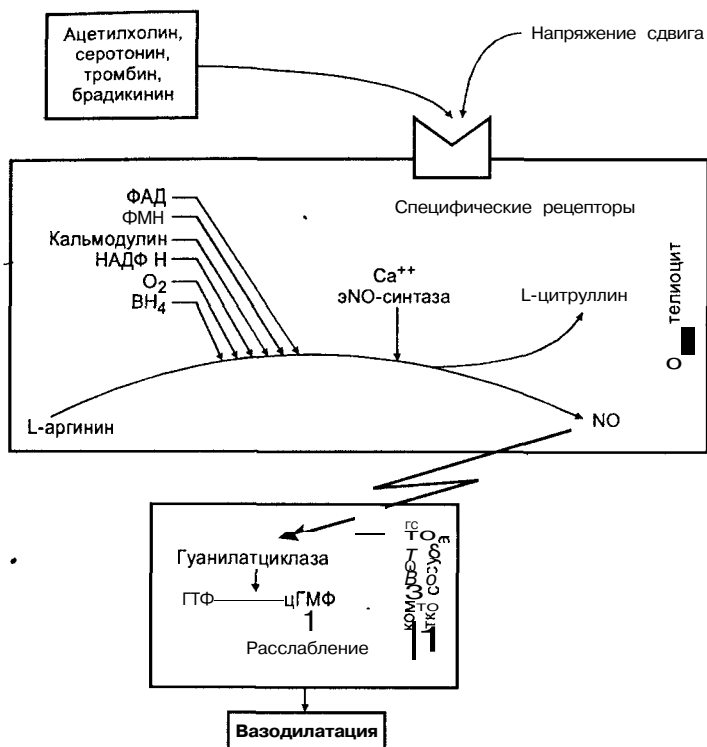


Рис. 16. Схема образования азота оксида (NO) в эндотелиоцитах и его влияние на гладкомышечные клетки сосудов.

Примечания: BH₄ — тетрагидробиоптерин; НАДФН — никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный; ФМН — флавиномононуклеотид; ФАД — флавинадениндинуклеотид; ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат.

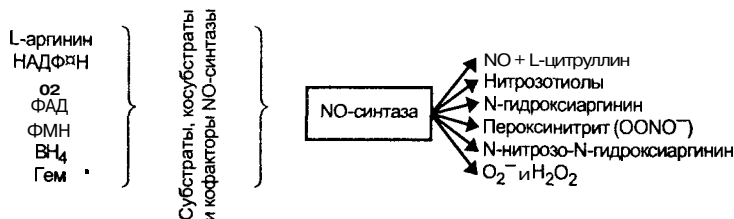


Рис. 17. Вещества, образующиеся под влиянием NO-синтазы. Условные обозначения те же, что на рис. 4.

диаметра (просвета) сосуда даже при постоянном кровотоке приводит к повышению продукции азота оксида **эндотелиоцитами**.

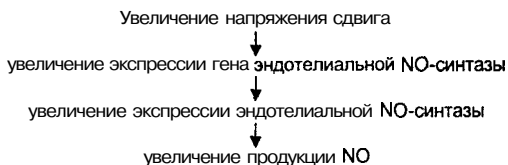
Точная структура рецепторов, воспринимающих изменение напряжения сдвига, пока не установлена. Предполагается, что в качестве таких рецепторов могут выступать **кавеолы** (инвагинации плазматической мембраны **эндотелиоцитов**, в которых находятся **кавеолины** — главные структурные белки **кавеол**), **интегрины** эндотелиоцитов, **G-протеины**, **механочувствительные** ионные каналы. Существует точка зрения, что каждая из указанных выше структур участвует в трансформации напряжения сдвига в биохимические сигналы, которые приводят к изменениям функции **эндотелиальных** клеток, в частности, к изменениям образования NO.

Увеличение напряжения сдвига является главным фактором, определяющим острую и хроническую регуляцию активности **NO-синтазы** и продукции NO.

При кратковременном увеличении напряжения сдвига повышение продукции NO эндотелиальными клетками происходит следующим образом:



При длительном увеличении напряжения сдвига продукция эндотелиоцитами NO осуществляется по следующему пути:



Следует подчеркнуть, что постоянные физические напряжения ведут к длительному воздействию на эндотелий увеличенного напряжения сдвига, повышению экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы и увеличению продукции NO (Hambrecht и соавт., 2000). Добавление в пищу L-аргинина также увеличивает синтез NO (Forsterman, 2000).

Стимулированная продукция NO

Наряду с базальной, существует стимулированная продукция азота оксида. Она обусловлена различными факторами, в частности, нейрогуморальными медиаторами через активацию специфических рецепторов эндотелиоцитов (табл. 21), а также гипоксией, механической деформацией сосудов и др.

Табл. 21. Специфические рецепторы эндотелиоцитов, участвующие в продукции NO

Нейрогуморальные медиаторы, увеличивающие продукцию NO	Специфические рецепторы эндотелиоцитов, участвующие в продукции NO
Адреналин, норадреналин	α_2 -Адренергические рецепторы
Вазопрессин	VP ₁ -вазопрессинергический рецептор
Ацетилхолин	M ₂ -мускариновый рецептор
Гистамин	H ₂ -гистаминовый рецептор
Брадикинин	B ₂ -брадикининовый рецептор
АДФ	P ₂ Y-пуринергический рецептор
Серотонин	5HT _{1B} -серотонинергический рецептор
Тромбин	Тромбиновый рецептор
Эндотелин	ETB-эндотелиновый рецептор
Фактор Ха свертывания крови	Неидентифицированный рецептор

В настоящее время установлены механизмы передачи сигнала от специфических рецепторов эндотелиоцитов к эндотелиальной NO-синтазе, повышение активности которой приводит к синтезу NO (рис. 18). После взаимодействия медиаторов с рецепторами Эндотелиоцитов активируются G-протеины, что приводит к активности фосфолипазы C β 1-3, которая стимулирует образование инозитолтрифосфата. Затем инозитолтрифосфат вызывает освобождение ионов Ca⁺⁺ из саркоплазматического ретикулума и увеличение концентрации свободного Ca в эндотелиоцитах (в цитоплазме). Это в свою очередь приводит к связыванию кальмодулина с эндотелиальной NO-синтазой и ее активации.

Механизмы влияния NO на гладкомышечные клетки и уменьшения тонуса сосудов показаны на рис. 19.

Как неоднократно указывалось ранее, азота оксид проявляет свое вазодилатирующее влияние через увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата и снижение в цитозоле гладкомышечной клетки свободного кальция (это обусловлено увеличением захвата кальция саркоплазматическим ретикулом, увеличением выведения кальция из клеток и, возможно, уменьшением поступления кальция в клетку). Кроме того, под влиянием циклического гуанозинмонофосфата уменьшается чувствительность сократительного аппарата гладкомышечных клеток к кальцию (Cohen, Vanhoutte, 1995). Под влиянием

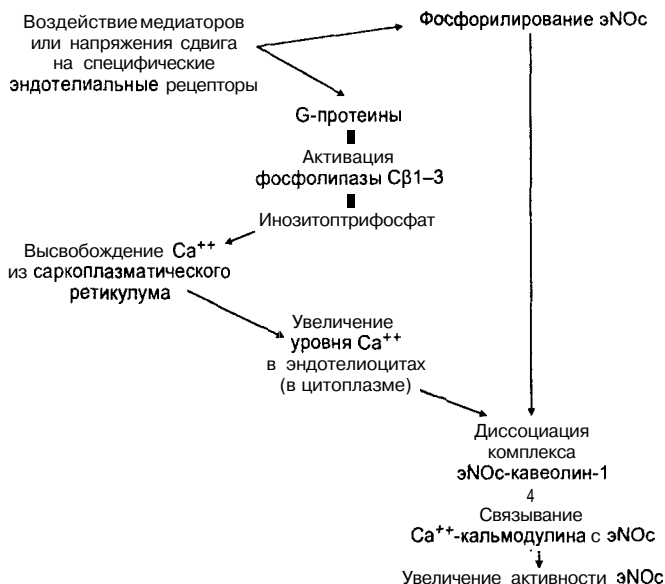


Рис. 18. Механизм передачи сигнала от специфических эндотелиальных рецепторов к эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) и ее активации.

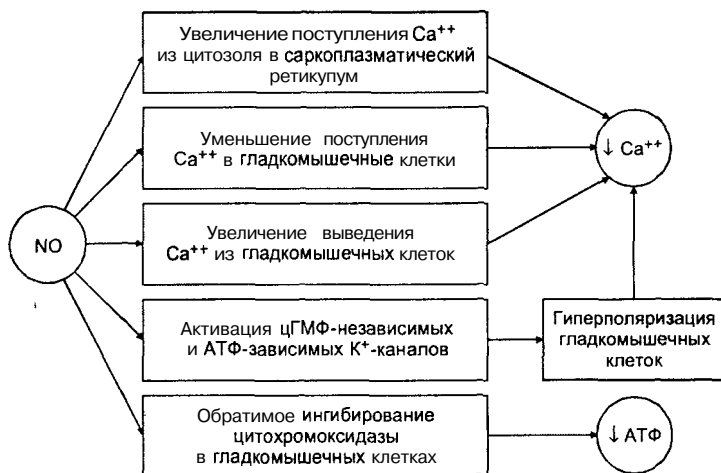


Рис. 19. Механизмы влияния NO на гладкомышечные клетки и уменьшения тонуса сосудов (В. И. Шебеко, 1999).

NO происходят также активация цГМФ-независимых и АТФ-зависимых K^+ -каналов и гиперполяризация гладкомышечных клеток. Кроме того, NO ингибирует цитохромоксидазу С в гладкомышечных клетках, что приводит к нарушению энергетического метаболизма и снижению содержания АТФ, необходимого для сокращения гладкой мускулатуры. В результате указанных процессов наступает дилатация сосудов. Согласно данным Moncada, Palmer, Higgs (1991), в артериальных сосудах наблюдается более высокая базальная продукция NO по сравнению с венозными.

Вазодилатация — это основное свойство азота оксида. Однако в настоящее время известны и другие важные свойства NO (рис. 20).

Огромное значение имеет способность NO оказывать **цитопротекторное** действие. Механизмы, опосредующие это действие, представлены на рис. 21.

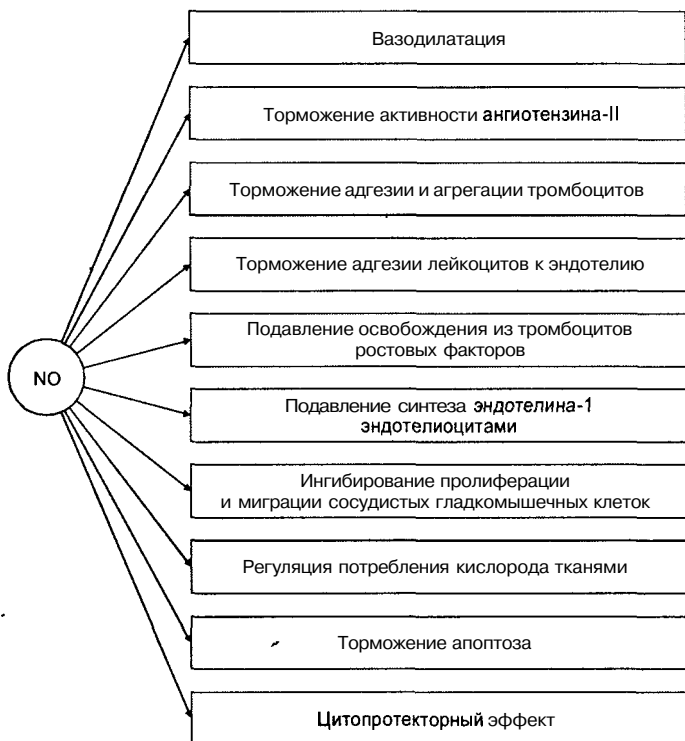


Рис. 20. Основные биологические эффекты азота оксида (NO).

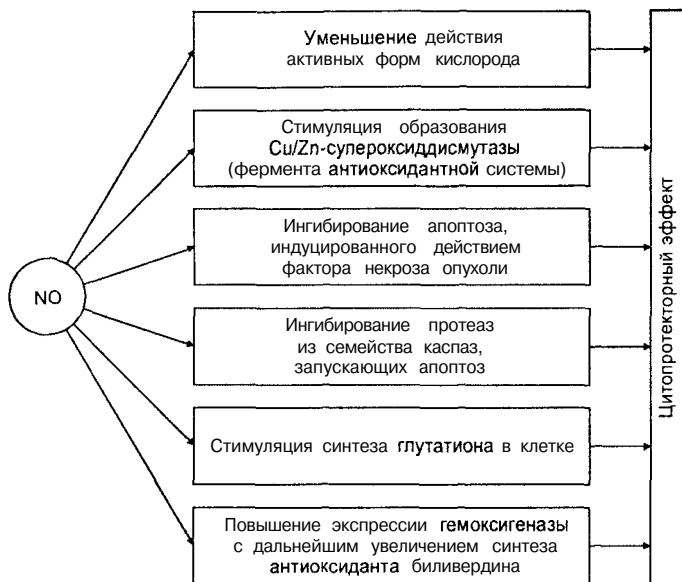


Рис. 21. Механизмы, опосредующие цитопротекторный эффект азота оксида (NO).

Нарушение продукции эндотелием азота оксида при атеросклерозе и ишемической болезни сердца

Нарушение способности эндотелия продуцировать основной вазодилатирующий фактор — азота оксид (NO) имеет большое патогенетическое значение при атеросклерозе и ИБС. Практически все традиционные факторы риска развития ИБС — дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, менопауза, гипергомоцистеинемия, пожилой возраст, семейный анамнез ИБС, мутации генов NO-синтазы — четко ассоциированы с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации. Одним из первых факторов риска ИБС, изученных в этом направлении, является дислипидемия. Особенно значительно нарушается вазодилатационная функция эндотелия под влиянием модифицированных, подвергшихся пероксидации ЛПНП и мелких частиц ЛПНП. Резко нарушают функцию эндотелия и продукцию NO также ремнантные частицы, возникающие при метаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами — хиломикронов и ЛПОНП (см. гл. «Атеросклероз»). Продукция NO эндотелием также значительно снижается при увеличении содержания в крови липопротеина (а).

Напротив, высокий уровень в крови ЛПВП предупреждает нарушение синтеза NO эндотелиоцитами.

Существуют клинические и экспериментальные наблюдения четкой связи нарушения продукции NO эндотелием с сахарным диабетом, наступлением климакса (в частности, **овариоэктомию** сопровождается снижением синтеза NO) и другими вышеназванными факторами риска ИБС.

Особую роль играют описанные в последние годы мутации генов, кодирующих синтез и активность **NO-синтазы**. В настоящее время описаны 4 вида полиморфизма гена **эндотелиальной NO-синтазы**: по **интрону 18 локус A27C**; по **интрону 4eNOS4a/b** (полиморфизм **тандемных** повторов с изменением числа копий); по **интрону 23 локус G10T**; по **экзону 7 G/u 298 Asp** (структурный полиморфизм). Проведены исследования полиморфизма по **интрону 4**, он представлен двумя аллелями: **Б** (имеет 5 повторяющихся фрагментов **27bp**) и **а** (имеет 4 таких повтора) (цит.: Л. О. **Минушкина** и соавт., 2000). Wang, Mahaney, Siew (1997) установили, что у людей с **bb-генотипом** уровень NO в 2 раза ниже по сравнению с лицами, имеющими генотип **aa**. Smith и соавт. (1998) установили большую частоту **встречаемости а-аллеля** среди курильщиков с ИБС, а Park и соавт. (1998) — у больных инфарктом миокарда.

Мутация гена **эндотелиальной NO-синтазы**, приводящая к замене **глутатина аспарагином** в 298-й позиции фермента, часто обнаруживается у больных со спастической стенокардией и инфарктом миокарда (**Hingorani, Fan Liang, Fatibene** и соавт., 1997).

Нарушение продукции эндотелием азота оксида (NO) способствует прогрессированию **атеросклеротического** процесса. NO является **мультипотентной** молекулой, которая **ингибирует** вовлечение в механизм развития атеросклероза моноцитов, проникновение их в **субэндотелиальное** пространство, дифференциацию их в макрофаги и пенные клетки; тормозит продукцию провоспалительных цитокинов и **хемокинов**; уменьшает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов; ингибирует **макрофагальный колониестимулирующий** фактор. Кроме того, дефицит NO сопровождается повышением агрегации тромбоцитов и свертывающей активности крови. Исходя из всего вышеизложенного, становится понятным, что нарушение продукции NO является одним из важнейших патогенетических факторов атеросклероза и ишемической болезни сердца. Существует также точка зрения, что при ИБС имеет место не только снижение **эндотелиоцитами** синтеза NO, но и ускоренная его деградация при взаимодействии с **супероксиданионом**, продукция которого возрастает в **эндотелиоцитах** при **гиперхолестеринемии** и атеросклерозе.

Роль нарушений продукции эндотелием вазодилатирующего гиперполяризующего фактора

Важную вазодилатирующую роль играет продуцируемый эндотелием гиперполяризующий фактор. Он является производным **арахидоновой** кислоты и образуется при участии **цитохрома P-450**. Предполагается, что химическая структура гиперполяризующего фактора **соот-**

ветствует 11,12-эпоксидэйкозотриеновой кислоте. Механизм вазодилатирующего действия гиперполяризующего фактора заключается в следующем. Под действием эндотелиального гиперполяризующего фактора открываются калиевые каналы, активируется Na^+ , K^+ -АТФ-аза, развивается гиперполяризация гладкомышечных клеток сосуда, что уменьшает поступление в них ионов кальция через кальциевые каналы и увеличивает обратное поступление кальция во внутриклеточное депо — саркоплазматический ретикулум, кроме того, наблюдается увеличение выведения кальция из клетки. В результате этих процессов гладкомышечные клетки сосудов расслабляются, и наступает вазодилатация. Гиперполяризующий фактор играет более значительную роль в дилатации мелких сосудов — артериол по сравнению с крупными. Синтез эндотелиоцитами и выделение гиперполяризующего фактора инициируется теми же факторами, которые инициируют продукцию NO: ацетилхолином, брадикинином, субстанцией P, изменением величины напряжения сдвига, а также вазоинтестинальным полипептидом, аденозиндифосфатом, эндотелином, гистамином. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор может вызывать гиперполяризацию эндотелиальных клеток и модулировать синтез NO эндотелиоцитами. Существует предположение, что при нарушении синтеза NO вазодилатация может осуществляться с помощью гиперполяризующего фактора. Пожилой возраст и гиперхолестеринемия являются факторами, значительно снижающими продукцию гиперполяризующего фактора. Так же, как и NO, гиперполяризующий фактор является мультипотентной молекулой с противовоспалительными свойствами, подавляющей активность провоспалительных цитокинов, молекул адгезии лейкоцитов, трансформации и пролиферации гладкомышечных клеток, трансформацию макрофагов в пенные клетки, т.е. гиперполяризующий фактор обладает антиатерогенными свойствами. При атеросклерозе и ИБС продукция эндотелием гиперполяризующего фактора нарушается.

Роль нарушений продукции эндотелием простагландина простациклина

Простагландин простациклин синтезируется эндотелием, в очень небольшом количестве гладкомышечными клетками и в адвентиции. Главным источником простациклина в сердце является эндотелий коронарных артерий. Простациклин синтезируется из арахидоновой кислоты с участием ферментов циклооксигеназы и простациклинсинтетазы. Схема синтеза простациклина показана на рис. 22.

Освобождение простациклина из эндотелия стимулируют брадикинин, субстанция P, тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста, тромбин, интерлейкин-1, адениновые нуклеотиды, ангиотензин-II, гипоксия и увеличение напряжения сдвига.

Гладкомышечные клетки сосудов и тромбоцитов имеют рецептор для простациклина. Простациклин PgI_2 обладает следующими свойствами:

- расширяет сосуды, в том числе, коронарные артерии, механизм вазодилатирующего действия заключается в стимуляции синтеза

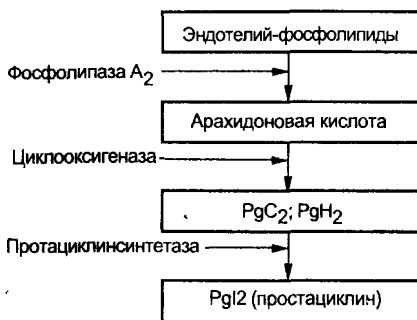


Рис. 22. Схема синтеза простаглицлина.

цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов и снижении их чувствительности к кальцию. В определенной мере вазодилаторное действие простаглицлина обусловлено также активацией АТФ-зависимых калиевых каналов и гиперполяризацией гладкомышечных клеток сосудов;

- тормозит агрегацию тромбоцитов;
- обладает кардиопротекторным действием, в частности, ограничивает зону инфаркта миокарда в ранней его стадии;
- уменьшает потерю богатых энергией нуклеотидов в ишемизированном миокарде и предотвращает накопление в нем лактата и пирувата;
- снижает накопление артериальной стенки липидов и, таким образом, проявляет антиатеросклеротический эффект.

Принято считать (Vanhouette, 1997), что роль простаглицпина в вазодилатации значительно менее значима по сравнению с NO, и простаглицпин дополняет вазодилатирующее действие NO и гиперполяризующего фактора.

Простаглицлинсинтезирующая функция эндотелия артерий, в частности, коронарных, измененных атеросклеротическим процессом, значительно снижена, что, естественно, способствует развитию ИБС.

Роль эндотелина

Эндотелий вырабатывает не только вазодилатирующие, но и вазоконстрикторные факторы. К вазоконстрикторным эндотелиальным факторам относятся эндотелин-1 и ангиотензин-II (в эндотелиоцитах происходит превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II под влиянием ангиотензинпревращающего фермента). В настоящее время известны три типа эндотелинов: эндотелин-1, эндотелин-2, эндотелин-3 (их предложено объединять термином «семейство эндотелинов»).

Эндотелиоциты постоянно продуцируют только эндотелин-1. Он образуется из предшественника эндотелина-1 (big-эндотелина) под влиянием содержащегося в эндотелиоцитах эндотелинконвертирующего фер-

мента. Синтез **эндотелина-1** стимулируется **ангиотензином-П**, вазопрессорином, тромбином, **эпидермальным и тромбоцитарным** трансформирующими факторами роста, щелочным фактором роста **фибробластов** и **инсулиноподобным фактором роста-1**, гипоксией, ишемией, напряжением сдвига, модифицированными **ЛПНП**. Подавляют продукцию **эндотелина-1** азота оксид, **простаглицлин**, **простагландин E₂** и **атриопептид**.

Эндотелину-1 присущи следующие свойства:

- сосудосуживающее действие (**вазоконстрикторный** эффект превышает таковой у **ангиотензина-П** в 10 раз, механизм которого заключается в следующем: **эндотелин-1** взаимодействует с **эндотелиновым** рецептором-А, находящимся на поверхности **гладкомышечных** клеток сосудов, далее происходит активация G-белков и **фосфолипазы С** с последующим повышением концентрации **Ca⁺⁺** в сосудах **гладкомышечных** клетках и развитием **вазоконстрикции**;
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток;
- стимуляция адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия;
- ингибирование **фибринолиза**.

Последние два свойства **эндотелина-1** способствуют участию его в развитии воспаления и атеросклероза. Наиболее значимым является сосудосуживающий эффект **эндотелина-1**, так как именно он имеет большое значение в развитии ИБС. Подробнее об **эндотелинах**, в том числе **эндотелине-2** и **3** см. в гл. «Артериальные гипертензии».

Эндотелин-1 проявляет свои эффекты после связывания со специфическими рецепторами:

- рецептор А — локализуется в гладкомышечных клетках сосудов, а также в **эндотелиоцитах**;
- рецептор В — различают два подтипа: **B₁** и **B₂**. Подтип **B₂** обнаруживается в гладкомышечных клетках сосудов, подтип **B₁** — в **эндотелиоцитах**.

В последние годы с помощью **иммунохимических** и электронно-микроскопических исследований детализирована локализация **эндотелиновых** рецепторов в сердце. Установлено, что **эндотелиновые** рецепторы типа А присутствуют в гладкой мускулатуре коронарных артерий и кардиомиоцитах, а **эндотелиновые** рецепторы типа В — преимущественно в дистальных отделах коронарных артерий (**Dashwood** и соавт., 1998).

Эндотелин-1, взаимодействуя с А-рецепторами, вызывает вазоконстрикторный эффект и тормозит синтез **NO** в сосудах. При взаимодействии **эндотелина-1** с рецепторами **B₁** проявляется **вазодилатирующий** эффект, что обусловлено повышением при этом синтеза **эндотелиоцитами NO**, **простаглицлина**, **адреномодулина**. Однако в патологических условиях при резком увеличении уровня **эндотелина-1** при взаимодействии с рецепторами **B₁** развивается **вазоспастический** эффект (**О. А. Гомазков**, 2001). Взаимодействие **эндотелина-1** с рецепторами **B₂** всегда вызывает спазм сосудов.

Установлены изменения уровня **эндотелина-1** в крови при ИБС. При острой ишемии миокарда в эксперименте и у больных со сте-

нокардий, инфарктом миокарда содержание эндотелина-1 в крови значительно увеличено (Krugel и соавт., 1997; Kaski и соавт., 1998; Kelly и соавт., 1996). У больных инфарктом миокарда высокий уровень в крови эндотелина-1 и его предшественника рассматривается как предиктор неблагоприятного исхода заболевания (Monge, 1998; Omland и соавт., 1994). При экспериментальном инфаркте миокарда выявляется повышение уровня эндотелина-1 в кардиомиоцитах, макрофагах, пролиферирующих фибробластах; обнаружена также способность высоких концентраций эндотелина-1 вызывать аритмии сердца (Tuinenburg и соавт., 1998). В 1999 г. Nicaud и соавт. выявили полиформизм генов рецепторов А и В эндотелина-1 у больных инфарктом миокарда и артериальной гипертензией. Ген рецептора А эндотелина-1 картирован в хромосоме 4, ген рецептора В — в хромосоме 13.

Все вышеприведенные данные свидетельствуют о значительной роли повышенной продукции эндотелина-1 в развитии ИБС. Гиперсекреция эндотелина-1 вызывает спазмирование коронарных артерий, способствует развитию и прогрессированию в них атеросклеротического процесса, усиливая адгезию лейкоцитов к эндотелиальному слою, пролиферацию гладкомышечных клеток.

Роль ангиотензина II заключается в спазмировании коронарных артерий и атерогенном эффекте (см. гл. «Атеросклероз»).

Активация прокоагулянтных свойств эндотелия

Как известно, в нормальных условиях эндотелий неповрежденных кровеносных сосудов предупреждает образование тромбов. Антикоагулянтная активность нормального эндотелия обусловлена.

- синтезом простациклина и азота оксида, обладающих антиагрегантным действием;
- синтезом и экспрессией на эндотелиоцитах тромбомодулина, который адсорбирует тромбин и снижает его прокоагулянтную активность, при этом происходит активация первичных антикоагулянтов протеинов С и S;
- синтезом тканевого активатора плазминогена, ингибитора пути тканевого фактора свертывания крови (внешнего), урокиназы;
- продукцией первичного антикоагулянта протеина S;
- фиксацией на поверхности эндотелия комплекса антикоагулянтов гепарин-антитромбин III;
- наличием на поверхности эндотелия отрицательно заряженных гликозаминогликанов, усиливающих противотромбический потенциал эндотелия.

При атеросклерозе, ИБС антикоагулянтная активность эндотелия значительно снижается, и он приобретает прокоагулянтные свойства. Этому способствуют следующие обстоятельства:

- снижение синтеза эндотелием простациклина и азота оксида, что уменьшает способность эндотелия препятствовать повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов;

- уменьшение под влиянием гиперхолестеринемии экспрессии рецепторов для простациклина на поверхности тромбоцитов, что, конечно, приводит к повышению их агрегационной способности;
 - увеличение под влиянием модифицированных (окисленных) ЛПНП скорости транскрипции и синтеза эндотелиоцитами тканевого тромбопластина и ингибитора активатора плазминогена-1;
 - повышение секреции эндотелиоцитами фактора фон Виллебранда под влиянием окисленных ЛПНП;
 - подавление образования плазмина липопротеином (а) при повышении его содержания в крови (липопротеин (а) несколько гомологичен плазминогену и конкурирует с ним за рецепторы связывания с эндотелиоцитами); кроме того, липопротеин (а) увеличивает синтез эндотелиоцитами ингибитора плазминогена; у больных ИБС уровень липопротеина (а) в крови довольно часто увеличен;
 - уменьшение продукции эндотелиоцитами тромбомодулина и активатора плазминогена и увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена под влиянием цитокинов интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, которые образуются макрофагами в зоне атеросклеротического поражения артерий;
 - активация системы комплемента, наблюдающаяся при атеросклерозе (даже на ранних стадиях развития), стимулирует продукцию тканевого тромбопластина, повышает экспрессию на эндотелиоцитах участков связывания с фактором свертывания Va, стимулирует секрецию фактора фон Виллебранда (В. И. Шебеко, Ю. Я. Родионов, 1997);
 - увеличение синтеза простагландина тромбоксана A_2 , что приводит к повышению агрегации тромбоцитов (тромбоксан синтезируется не только тромбоцитами, но и эндотелиоцитами);
 - увеличение экспрессии на эндотелиоцитах участков связывания для факторов свертывания IXa, Xa, XIa, XII.
- Таким образом, дисфункция эндотелия играет чрезвычайно важную роль в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца, так как приводит к следующим последствиям:
- нарушение регуляции тонуса коронарных артерий (развивается дисбаланс продукции вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов с преобладанием вазоконстрикторов — снижается продукция и уменьшается действие вазодилаторов азота оксида, гиперполяризующего фактора, простациклина и возрастает активность сосудоуживающего фактора эндотелина-1); указанный дисбаланс способствует развитию выраженной и длительной спастической реакции коронарных артерий и нарушению коронарного кровотока;
 - локальное увеличение в коронарных артериях прокоагулянтного потенциала;
 - накопление макрофагов и лимфоцитов в интима артерий, что способствует обострению и прогрессированию атеросклеротического процесса в артериях, в том числе и коронарных;
 - миграция гладкомышечных клеток в интиму и последующая их пролиферация.

Роль коллатерального кровотока

В норме существуют коллатерали коронарных артерий, однако исходные коллатерали являются тонкостенными структурами, имеющими диаметр от 20 до 200 мкм (Wolf и соавт., 1998). Коллатеральный кровоток в норме развит слабо, исходные коллатерали в норме закрыты и не функционируют в связи с отсутствием градиента давления в артериях этой коллатеральной сети. После коронарной окклюзии давление в дистальных отделах значительно снижается, и исходные (предсуществующие) коллатерали раскрываются. Трансформация исходных (предсуществующих) коллатералей в полноценные зрелые коллатерали (в наиболее типичных случаях речь идет об эпикардиальных коллатералах) обозначается термином артериогенез и протекает в 3 стадии (Н. Ganz, W. Ganz, 2001).

Начальная стадия продолжается около суток и характеризуется пассивным расширением исходных сосудов, что способствует увеличению коронарного кровотока. При увеличении скорости кровотока и напряжения сдвига, эндотелиоциты активируются, секретируют протеолитические ферменты, которые расщепляют базальную мембрану, растворяют экстрацеллюлярный матрикс и создают тем самым предпосылки для миграции эндотелиальных клеток.

Вторая стадия (продолжительность ее от 1 до 3 недель) характеризуется развитием воспалительных реакций и клеточной пролиферации. Моноциты мигрируют в сосудистую стенку и секретируют цитокины и ростовые факторы. В этой фазе происходят увеличение сосудов и выраженная пролиферация эндотелия, гладкомышечных клеток и фибробластов. Эндотелиальные и воспалительные клетки секретируют протеолитические ферменты, разрушающие матрикс, что создает необходимую своеобразную зону для расширенных сосудов и способствует миграции клеток. Дополнительное пространство для увеличившихся сосудов создается также за счет активации апоптоза. Через несколько недель гладкомышечные и эндотелиальные клетки формируют продольные и циркулярные слои. В течение первых двух стадий ламинарный диаметр коллатеральных сосудов увеличивается приблизительно в 10 раз.

Третья стадия «созревания» коллатералей (от 3 недель до 6 месяцев) характеризуется уплотнением, утолщением сосудистой стенки, которое обусловлено депозитами экстрацеллюлярного матрикса и дальнейшей клеточной пролиферацией. В финальной стадии своего развития «зрелые» коллатеральные сосуды имеют ламинарный диаметр около 1 мм, их трехслойная структура практически не отличается от нормальных коронарных артерий того же размера. Образование коллатералей определяется балансом между стимуляторами и ингибиторами артериогенеза.

Факторы, способствующие росту коллатералей

Напряжение сдвига и развитие воспаления

Как указывалось ранее, напряжение сдвига — это тангенциальная сила трения, возникающая в результате прямого контакта эндотелия с

движущейся кровью. Диаметр и величину коллатеральных сосудов в первые минуты и часы после наступления коронарной окклюзии определяют механические силы. Градиент давления, возникающий в предсуществующих (первоначальных) рудиментарных коллатеральных, увеличивает скорость кровотока и повышает напряжение сдвига. Напряжение сдвига вызывает выраженные функциональные изменения эндотелия, многие из которых, в свою очередь, обусловлены новой экспрессией генов. Наблюдается нарушение регуляции продукции молекул адгезии лейкоцитов, увеличение продукции провоспалительных цитокинов (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Итогом этих процессов является развитие воспаления. Воспалительные клетки являются богатым источником ферментов, разрушающих матрикс, и ростовых факторов. Внедрение воспалительных клеток быстро вызывает митоз эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Ростовые фактор

Более 15 ростовых факторов могут стимулировать рост коллатералей (артериогенез) или ангиогенез. Среди них следует назвать сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (СЭРФ), ростовой фактор фибробластов (РФФ). Ангиогенез стимулируется азота оксидом, а дефицит NO, напротив, тормозит формирование коллатералей. Более подробно о ростовых факторах см. в разделе «Факторы, стимулирующие ангиогенез».

Физические упражнения

В экспериментах на животных было показано, что главным фактором, определяющим развитие коллатералей, является степень коронарной обструкции, а эффект регулярных физических упражнений достаточно неопределенный и противоречивый (Schaper и соавт., 1988). В клинических исследованиях с использованием коронарографии также было установлено, что на степень развития коллатералей гораздо больше влияния оказывает величина коронарной окклюзии, чем долговременные программные физические упражнения (Ferguson и соавт., 1974). Уменьшение ишемии, обусловленное физическими упражнениями, вероятно, является результатом развития феномена preconditionирования (адаптации к прерывистой ишемии) — см. далее.

Гипоксия

Тканевая гипоксия вызывает быстрое увеличение продукции эндотелиального сосудистого ростового фактора. В промоторном регионе гена, кодирующего синтез этого фактора, обнаружены участки, чувствительные к гипоксии. Гипоксия приводит также к увеличению количества рецепторов к сосудистому эндотелиальному ростовому фактору, стимулирует репликацию гладкомышечных клеток.

Тяжесть коронарной обструкции

Степень тяжести (выраженности) коронарной обструкции является критическим определяющим фактором развития коронарных коллатералей. У больных ИБС коллатерали не развиваются до тех пор, пока стеноз коронарной артерии не превысит 70% диаметра. А по данным Н. С. Бусленко (2001), коронарные коллатерали обнаруживаются только при сужении коронарных артерий больше, чем на 75%.

Факторы, ингибирующие рост коллатералей

Существуют факторы, которые могут ингибировать образование коллатералей, несмотря на наличие факторов роста. Потенциальными ингибиторами роста коллатералей и ангиогенеза являются *ангиостатин* (фрагмент плазминогена), *эндостатин* (протеолитический фрагмент коллагена VIII) и *тромбоспондин*.

Факторы риска ИБС

В настоящее время сформировалась точка зрения, что факторы риска, предрасполагающие к атеросклерозу и ИБС, в частности, *гиперлипидемия*, уменьшают возможность развития коронарных коллатералей.

Состояние коронарного коллатерального кровотока у больных ИБС

Так как коронарные коллатерали развиваются у пациентов, симптомы ИБС которых имеют тенденцию к значительному прогрессированию и утяжелению, мнение о клинической значимости развития коллатералей достаточно противоречиво. Однако Charney, Cohen (1993), Sabia и соавт. (1992) доказали, что развитые коронарные коллатерали могут уменьшать тяжесть миокардиальной ишемии, а при остром инфаркте миокарда могут способствовать увеличению кровотока, уменьшению зоны некроза, улучшению функции миокарда левого желудочка, предупреждать формирование аневризмы левого желудочка и увеличивать выживаемость больных. Таким образом, коллатеральное кровообращение в системе коронарных артерий можно считать важным компенсаторным фактором при ИБС. Коллатеральный кровоток выявляется у 50–70% больных с тяжелым поражением коронарных артерий. При несостоятельности коллатерального кровотока создаются предпосылки для прогрессирования ИБС. При повышении потребности миокарда в кислороде недостаточно развитые коллатерали не компенсируют в достаточной мере дефицит миокардиального кровотока, что способствует ишемии миокарда.

Роль ангиогенеза

Термином ангиогенез обозначается рост новых сосудов из предсуществующих кровеносных сосудов, который заключается в формировании малых капиллярно-подобных структур. Таким способом могут быть сформированы субэндокардиальные коллатерали. Ангиогенез

протекает в несколько этапов. Начальный этап характеризуется активацией **эндотелиальных** клеток и перицитов капилляров, увеличением проницаемости сосудистой стенки, расширением капилляров, разрушением **базальной** мембраны капилляров. Указанные процессы обусловлены выделением **эндотелиоцитами протеолитических ферментов**, а также действием активированных матриксных металлопротеиназ. Следующий этап **ангиогенеза** — миграция эндотелиальных клеток в **экстраваскулярный матрикс**, их адгезия и выраженная пролиферация, а также созревание новых **эндотелиоцитов**. Заключительным этапом ангиогенеза является формирование **тубул** — элементарной сосудистой структуры. Эта завершающая стадия ангиогенеза характеризуется взаимодействием **пролиферировавших** и мигрировавших в экстраваскулярный матрикс эндотелиоцитов с главными компонентами базальной мембраны капилляров — **ламинином** и **коллагеном IV**, синтезируемыми эндотелиоцитами. После синтеза новой базальной мембраны отростки капилляров восстанавливают связи с уже функционирующими сосудами, формируя таким образом анастомозы. **Эндотелиальные** клетки, которые не формируют новых капилляров, подвергаются апоптозу. Выделяют также терапевтический ангиогенез — применение экзогенных **ангиогенных** ростовых факторов или генов, кодирующих эти ростовые факторы, для стимуляции неоваскуляризации ишемизированной ткани.

М. В. Еремеева и Е. З. Голухова (2001) приводят следующее определение ангиогенеза — «новообразование капилляров от уже существующих сосудов внутри функционирующей сосудистой системы».

Ангиогенез регулируется рядом факторов, которые можно подразделить на две группы:

- стимулирующие ангиогенез;
- подавляющие ангиогенез.

Факторы, стимулирующие ангиогенез

Сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (vascular endothelial growth factor — VEGF) — имеет наибольшее значение в ангиогенезе, продуцируется различными клетками соединительной ткани, макрофагами, **нейтрофилами**, является **эндотелиальным** митогеном, представляет собой полипептид с молекулярной массой 45kD, экспрессируется эндотелиоцитами. На эндотелиальных клетках имеются специфические рецепторы для VEGF. Ген VEGF расположен в хромосоме 6 и кодирует гликопротеин-предшественник 4 белков. Различают 4 **изоформы** сосудистого **эндотелиального** ростового фактора, содержащие соответственно 121, 165, 189, 201 аминокислоту. Преобладающей является изоформа VEGF-165. Взаимодействуя с рецепторами **Flk-1** и **Flt-1**, **сосудистый эндотелиальный** ростовой фактор вызывает рост, пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток, а также усиливает **вазодилатирующий** эффект азота оксида, увеличивает проницаемость сосудов, способствует прорастанию новых сосудов в пораженную область.

Ростовые факторы фибробластов (fibroblast growth factor) — семейство, включающее 20 родственных факторов, представляющих собой гепаринсвязывающие полипептиды с молекулярной массой около 17kD продуцируются эндотелиальными клетками, сосудистыми гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами. Наибольшее значение в ангиогенезе имеют FGF-1 (или aFGF) и FGF-2 (или bFGF). Эти факторы стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток, фибробластов, гладкомышечных клеток. В отличие от сосудистого эндотелиального ростового фактора, рецепторы для FGF экспрессированы не только на эндотелиоцитах, но и на фибробластах и гладкомышечных клетках сосудов. Активность bFGF приблизительно в 30–100 раз выше, чем aFGF. Оба фактора (aFGF и bFGF) присутствуют в миокарде, но тем не менее не оказывают заметного влияния на пролиферацию миокардиоцитов в связи с отсутствием на клетках миокарда рецепторов для этих факторов.

Ангиогенин (ANG) — негликозилированный полипептид с молекулярной массой 14kD, представляет собой рибонуклеазу. Клетками, экспрессирующими ангиогенин, являются эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, эпителий кишечника, лимфоциты периферической крови. Рецептором для ангиогенина является актин.

К факторам, стимулирующим ангиогенез, относятся также *тромбоцитарный ростовой фактор-α* (TGF-α), *фактор некроза опухоли-α* (TNF-α), *интерлейкин-8* (ИЛ-8), *эпидермальный фактор роста* (EGF), *тромбоцитарный эндотелиальный фактор роста*, *лептин*, *колониестимулирующий фактор роста гранулоцитов*.

Факторы, подавляющие ангиогенез

К подавляющим ангиогенез факторам относятся: *ангиостатин* (фрагмент плазминогена); *эндостатин* (протеолитический компонент коллагена); *тромбоспондин-1* (адгезивный гликопротеин, содержащийся в α-гранулах тромбоцитов); *интерлейкин-2*; *интерферон-α*, *16kD-фрагмент пролактина*, *тромбоцитарный фактор 4*.

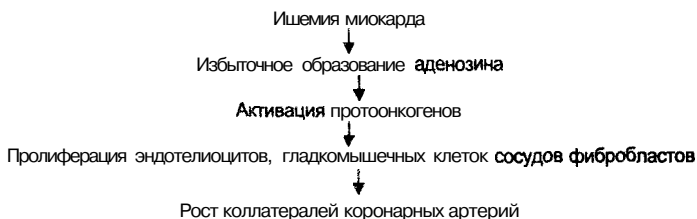
Таким образом, развитие коллатералей и ангиогенез имеют большое значение в патогенезе ишемической болезни сердца, создавая предпосылки для лучшей переносимости миокардом ишемии. Однако довольно часто коллатеральный кровоток и эндогенный, компенсаторный ангиогенез оказываются все же недостаточными, и это способствует прогрессированию ИБС.

Роль активации протоонкогенов

В клетках миокарда при ИБС наблюдается активация протоонкогенов, что способствует росту коронарных коллатералей. Протоонкогены сходны с генами ретровирусов, вызывающих опухоли (например, вируса Эпштейна-Барра, ответственного за развитие лимфомы Беркитта). Известно, что в геноме ретровирусов существуют гены, гомологичные (родственные) генетическим локусам клеток человека, в том числе миокардиоцитов. Гены нормальных клеток человека,

гомологичные вирусным онкогенам, выполняют определенные жизненно важные функции, но **становятся** потенциальными онкогенами после того, как произойдет их взаимодействие с вирусами. Поэтому такие гены в клетках человека принято называть протоонкогенами. Установлено, что **протоонкогены** контролируют рост, **дифференцировку** клеток, в частности, **эндотелиоцитов**. Предполагается, что при ИБС происходит экспрессия клеточных **проонкогенов** в **кардиоцитах**, **эндотелиоцитах**, фибробластах, **гладкомышечных** клетках сосудов, что способствует формированию новых **коллатералей**.

Роль **протоонкогенов** при ИБС можно видеть на следующей схеме:



Активация перекисного окисления липидов

При ИБС значительно активируется **перекисное** окисление липидов. При этом жирные кислоты в миокарде подвергаются свободно-радикальному (неферментативному окислению с накоплением **перекисных** соединений, усугубляющих повреждение миокарда и его ишемию. Сравнительная характеристика перекисного (свободно-радикального) окисления и β -окисления липидов (ферментативного) представлена на рис. 23. В норме жирные кислоты подвергаются β -окислению с образованием АТФ. Механизм повреждающего действия усиления перекисного окисления жирных кислот на миокард представлен на рис. 24.

Активация липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

При ИБС в коронарных артериях значительно возрастает активность фермента 5-липоксигеназы, под влиянием которого из арахидоновой кислоты образуются в значительном количестве **лейкотриены**, оказывающие **суживающее** влияние на коронарные артерии, а также обладающие **провоспалительным** эффектом и способствующие нестабильности атеросклеротической бляшки в коронарных артериях.

Роль экстравазальных сдавливающих факторов

Известно, что поток крови через коронарные артерии прямо пропорционален градиенту давления между аортой и левым желудочком сердца во **время** систолы и диастолы. Поступление крови в коронарные артерии **происходит**, в основном, во время диастолы, когда

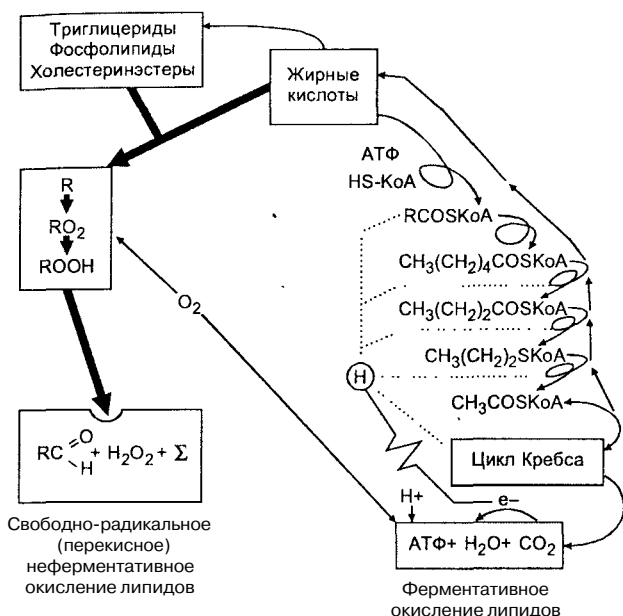


Рис. 23. Сравнительная характеристика β -(ферментативного) и свободно-радикального окисления липидов.

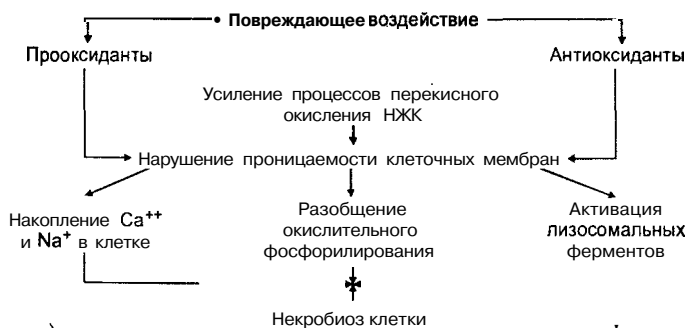


Рис. 24. Механизм повреждения миокарда при действии на него продуктов перекисного окисления липидов.

нет сопротивления и препятствий поступлению крови в разветвления коронарных артерий из-за сжатия миокарда во время систолы. На высоте систолы происходит сдавление внутримиокардиальных сосудов, частично даже мелких эпикардиальных артериальных ветвей, и значительно снижается кровоток в коронарных артериях. Однако в норме во время диастолы наблюдается оптимальное поступление крови в коронарные артерии и обеспечение миокарда нужным количеством крови. Из приведенных данных видно, что коронарный кровоток может значительно снижаться при увеличении конечного диастолического давления в левом желудочке, что наблюдается при недостаточности кровообращения, тяжелой аортальной регургитации, субаортальном стенозе. В первую очередь подвергаются ишемии субэндокардиальные отделы миокарда, так как именно эти участки находятся в наименее выгодных условиях кровоснабжения (по мере приближения к субэндокарду постепенно уменьшается калибр ветвей коронарных артерий и, кроме того, они сдавливаются массой крови, находящейся в левом желудочке).

Роль нарушения продукции энкефалинов и эндорфинов

Энкефалины и эндорфины — эндогенные опиоидные пептиды, продуцируемые как в норме, так и в патологических ситуациях. Они обладают обезболивающим и антистрессорным эффектами, уменьшают ишемию миокарда и защищают его от повреждающего действия избытка катехоламинов. При ИБС продукция энкефалинов и эндорфинов недостаточна.

Патофизиологическая значимость особых форм дисфункции миокарда левого желудочка у больных ИБС («спящий миокард», «оглушенный миокард», «прерывистая ишемия» или ишемическое прекондиционирование)

В 1996 г. на рабочей встрече в Кейптауне, проходившей под эгидой Совета по молекулярной и клеточной кардиологии Международного кардиологического общества, Оrie предложил термин «новые ишемические синдромы», объединивший гибернацию миокарда, оглушенность миокарда и ишемическое прекондиционирование.

В данном разделе излагаются механизм развития этих синдромов и их патофизиологическое значение при ИБС. Диагностика излагается в гл. ««Оглушенный» и гибернирующий миокард».

«Спящий» (гибернирующий) миокард и «оглушенный» миокард представляют собой особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца, характеризующие нефункционирующий, но жизнеспособный миокард.

«Спящий» или гибернирующий миокард (hibernating myocardium)

Синдром «спящего» (гибернирующего) миокарда — это нарушение локальной сократимости и функции левого желудочка, обусловленное длительным и выраженным снижением коронарного кровотока и частично или полностью исчезающее после восстановления коронарного кровообращения или снижения потребности миокарда в кислороде.

Термин предложил **Rahimtoola** (США) в 1984 г. для характеристики состояния миокарда у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка в покое, которая исчезла после аорто-коронарного шунтирования. Состояние гибернирующего миокарда принципиально отличается от дисфункции левого желудочка при обычной стенокардии и у больных, перенесших инфаркт миокарда. При остром нарушении коронарного кровообращения, продолжающемся не более 15–20 мин (клинически — это приступ стенокардии), развивается дисфункция левого желудочка, которая быстро проходит самостоятельно. При коронарной окклюзии и, следовательно, гипоперфузии миокарда, продолжающейся более 20–30 мин, развивается некроз миокарда с последующим формированием очагового кардиосклероза и необратимым локальным нарушением сократительной функции миокарда левого желудочка.

При гибернации миокарда нарушение коронарного кровообращения и состояние дисфункции левого желудочка гораздо более продолжительное, однако, в отличие от инфаркта миокарда, функция левого желудочка нормализуется после восстановления коронарного кровотока (например, после аорто-коронарного шунтирования или баллонной коронарной ангиопластики). **Rahimtoola (1996)** указывает, что иногда при гибернации миокарда функция левого желудочка улучшается даже после лечения нитратами. Но все же радикальным методом лечения «спящего» миокарда следует считать хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Согласно **Rahimtoola (1999)**, «гибернация миокарда — это тонкий механизм регуляции, адаптирующий функциональную активность миокарда к конкретным условиям кровоснабжения, т.е. это защитная реакция страдающего сердца». По образному выражению **Ори (1999)**, «участки пораженного миокарда находятся как бы в уснувшем состоянии, но способны проснуться после восстановления кровотока».

Имеются сообщения об особенностях метаболизма в миокарде при его гибернации (**Pantely, Bristow, 1996**). Вначале (приблизительно в первые 10 мин после развития ишемии) в клетках миокарда снижается содержание макроэргических соединений — АТФ и креатинфосфата, кардиомиоциты переходят на анаэробный метаболизм, при этом в миокарде накапливается молочная кислота. При продолжающемся ограничении коронарного кровотока и гипоперфузии миокарда приблизительно через час анаэробный метаболизм постепенно уменьшается и прекращается, уровень креатинфосфата восстанавливается, а содержание АТФ далее прогрессивно не снижается.

Указанные изменения метаболизма в миокарде свидетельствуют о том, что при гибернации потребление макроэргических фосфатных соединений меньше, чем их образование.

Таким образом, можно считать, что «спящий миокард» — это гипометаболическое состояние миокарда для сохранения энергии (Hochachka, 1986).

В «спящем» миокарде наблюдается экспрессия белков GLUT-1 и GLUT-4 — транспортеров глюкозы через клеточную мембрану.

Heyndricks (1996) следующим образом описывает процессы, происходящие при гибернации миокарда:

- потеря саркомеров → снижение Ca^{++} -потока;
- накопление гликогена → увеличение транспорта глюкозы;
- «малые» митохондрии → сохранение аэробного метаболизма;
- прогрессивная дегенерация → апоптоз;
- хроническая дисфункция → гиперпродукция фосфоламбана;
- увеличение отношения GLUT-1/GLUT-4 → снижение потребности в инсулине, уменьшение транспорта глюкозы в клетки.

Гибернация миокарда может наблюдаться при стенокардии стабильной и нестабильной, остром инфаркте миокарда, ишемической кардиомиопатии, сердечной недостаточности. Гибернация миокарда при стабильной стенокардии обнаруживается в 20%, а при нестабильной — в 75% случаев. При инфаркте миокарда гибернация может наблюдаться как вблизи зоны инфаркта, так и в более отдаленных участках миокарда. «Спящий» миокард может быть причиной рефрактерности к лечебным мероприятиям при сердечной недостаточности (Rahimtoola, 1999).

«Оглушенный» миокард

«Оглушенный» миокард — это нарушение сократительной функции миокарда, сохраняющееся после восстановления кровотока (перфузии), несмотря на отсутствие необратимых повреждений миокарда и полное или почти полное восстановление кровотока (Bollì, 1999). Отсутствие необратимых изменений в миокарде отличает «оглушенный» миокард от инфаркта миокарда. Отличие от «спящего» миокарда заключается в том, что дисфункция миокарда при его «оглушении» сохраняется даже после восстановления коронарного кровотока. В экспериментальных условиях и клинических наблюдениях показано, что «оглушение» миокарда может развиваться после окклюзии субэпикардиальных ветвей коронарных артерий, если она продолжается более 20 мин, но может наступить и при часто повторяющихся эпизодах кратковременных окклюзии, продолжающихся 5–10 мин.

«Оглушение» миокарда развивается при следующих клинических ситуациях:

- у больных с нестабильной стенокардией;
- при раннем применении **тромболитиков** в остром периоде инфаркта миокарда;

- при длительно продолжающемся приступе **вазоспастической** стенокардии;
- при хранении донорского сердца перед его трансплантацией;
- при наложении **дистальных** анастомозов во время аортокоронарного шунтирования;
- при окклюзии коронарной артерии как осложнении коронарной ангиопластики.

Патогенез «оглушения» миокарда до конца не выяснен. В настоящее время наиболее популярными гипотезами, объясняющими, каким образом преходящая ишемия ведет к длительному нарушению сократительной способности миокарда даже после восстановления кровотока, являются две: кальциевая гипотеза и **свободно-радикальная** гипотеза.

«Кальциевая гипотеза»

Heyndrick (1996) следующим образом описывает изменения, происходящие в «оглушенном» миокарде:

- отсутствие выраженных изменений при электронной микроскопии;
- нормальный Ca^{++} -поток;
- повышенное образование **кальцийсвязывающих** белков;
- сниженный **контрактивный** ответ **миокардиальных** волокон на ионы кальция;
- перемещение ферментативных систем — **протеинкиназы**, 5'-нуклеотидазы, ингибиторного G-протеина из цитоплазмы в сарколемму.

Grass и соавт. (1993) установили гиперэкспрессию генов **кальцийсвязывающих** протеинов — SERGA-2, фосфаламбана, кальсеквестина, кальмодулина, что обуславливает перегрузку миокардиоцитов кальцием. Согласно «кальциевой» гипотезе в развитии «оглушения» миокарда имеют значение следующие механизмы (BoШ, Dawn, Tang, 1999):

- снижение чувствительности миокардиальных волокон к кальцию;
- перегрузка клеток миокарда кальцием;
- разобщение процессов возбуждения и сокращения вследствие нарушения функции **саркоплазматического ретикула**ма.

Механизмы, объясняющие преходящую перегрузку **кардиомиоцитов** кальцием и длительные нарушения сократительной функции миокарда, пока точно не известны. Однако Kusuoka и Marban (1992) установили, что повышение содержания кальция в цитозоле **кардиомиоцитов** активирует протеинкиназы, **фосфолипазы** и другие **катаболические** ферменты.

«Свободнорадикальная» гипотеза

В настоящее время имеются данные, указывающие на большую роль в развитии состояния «оглушения» миокарда свободных радикалов кислорода (супероксида аниона $[\text{O}_2^-]$, перекиси водорода H_2O_2 , **гидроксильного** радикала $[\text{OH}^\bullet]$). Интенсивность образования свободных радикалов прямо пропорциональна тяжести предшествовавшей ишемии

миокарда. Пока остаются недостаточно выясненными механизмы, с помощью которых свободные радикалы угнетают сократительную функцию миокарда. Предполагаются следующие механизмы:

- нарушение функционирования кальцийзависимой АТФ-азной системы в сарколемме кардиомиоцита;
- нарушение работы Na^+K^+ -АТФ-азы и перегрузка кардиомиоцитов натрием;
- перегрузка кардиомиоцитов кальцием;
- снижение чувствительности миокардиальных волокон к кальцию за счет повреждения сократительного белка миозина.

Все вышеизложенное позволяет предполагать, что в развитии «оглушения» миокарда, вероятно, имеет значение одновременное функционирование механизмов, лежащих в основе как кальциевой, так и свободнорадикальной гипотезы.

Принято считать, что «оглушение» миокарда развивается в 2 стадии:

- а) стадия начальная или ишемического повреждения;
- б) стадия реперфузионных повреждений (на этой стадии речь идет о повреждениях, развивающихся после восстановления кровотока).

Ишемическое прекондиционирование или феномен метаболической адаптации, прерывистой ишемии

«Ишемическое прекондиционирование (феномен прерывистой ишемии или метаболической адаптации) — это адаптивный феномен, возникающий после одного или нескольких коротких промежутков ишемии — реперфузии и заключающийся в повышении устойчивости миокарда к повреждающему действию длительного периода ишемии и реперфузии» (А. В. Гурин, А. И. Молош, Г. И. Сидоренко, 1997),

Ишемическая метаболическая адаптация была впервые описана Murry, Jennings и Reimer в 1986 г. и определена как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии».

Авторы показали в экспериментах на собаках, что если моделировать кратковременные 5-минутные эпизоды сублетальной ишемии миокарда и чередовать их с периодами восстановления коронарного кровотока, это задерживает развитие некроза в миокарде собаки при последующей продолжительной ишемии, в итоге зона инфаркта оказывается на 75% меньше по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, в результате повторяющихся кратковременных эпизодов ишемии создаются условия, позволяющие миокарду адаптироваться и лучше переносить последующие эпизоды более продолжительной ишемии, то есть развивается кардиоцитопротекция.

Феномен прерывистой ишемии или метаболической адаптации имеет два периода:

- ранний (классический);
- поздний или «второе защитное окно».

Ранний феномен прерывистой ишемии защищает миокард от ишемического повреждения в интервале от нескольких минут до 2 ч.

Поздний период («второе защитное окно») развивается приблизительно через 24 ч после начала действия причинного фактора и длится около 48 ч.

Феномен прерывистой ишемии или метаболической адаптации имеет клиническое подтверждение. В пользу его существования свидетельствуют следующие факты:

- исчезновение у некоторых больных приступов стенокардии при продолжении физической нагрузки, например, ходьбы (больной «перехаживает стенокардию»); некоторые исследователи называют этот клинический феномен *angina «second wind»* — стенокардия второго дыхания или феномен «разминки»;
- результаты кооперативного исследования TIMI-4, выполненного в США (Parrat, 1994), согласно которым, при наличии стенокардии, предшествующей развитию инфаркта миокарда (то есть фактически при наличии прединфарктного периода), госпитальная летальность, тяжелая сердечная недостаточность, кардиогенный шок наблюдались достоверно реже, чем при отсутствии предшествующей стенокардии;
- эффект адаптации к прерывистой ишемии миокарда чаще наблюдается у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. По образному выражению академика Г. И. Сидоренко (2000), «вероятно, природа предоставляет дополнительный шанс спасения сердцам с более тяжелым поражением коронарных артерий».
- наблюдения, полученные во время коронарной ангиопластики. Tomai (1996) показал, что если продолжительность окклюзии при раздувании баллона превышала пороговую величину 60–90 с, степень ишемии миокарда при следующем раздувании баллона была меньшей.

В настоящее время обсуждаются следующие возможные механизмы развития метаболической адаптации («ишемического preconditionирования»):

- высвобождение эндотелиоцитами брадикинина и последующая стимуляция образования азота оксида (NO). Азота оксид активирует гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического цГМФ; в свою очередь это ингибирует поступление ионов кальция через кальциевые каналы L-типа. Указанные изменения приводят к дилатации коронарных артерий и их ветвей и улучшению переносимости ишемии миокарда;
- стимуляция A_1 -аденозиновых рецепторов аденозином, который образуется в результате гидролиза АТФ; одновременно аденозин воздействует на G-протеин и фосфолипазу, кроме того, происходит перемещение протеинкиназы C из цитозоля в сарколемму; в результате действия названных механизмов открываются АТФ-зависимые K^+ -каналы, укорачивается потенциал действия, и уменьшается вход Ca^{++} в клетку (миокардиоцит); в итоге снижается

сократительная функция миокарда, уменьшаются потребление энергии и расход АТФ (Downey и соавт., 1993);

- стимуляция катехоламинами α_1 -адренорецепторов, что приводит к повышению количества G-протеина и увеличению активности фосфолипазы, затем развивается увеличение продукции диацилглицерола и инозитолтрифосфата, трансформация протеинкиназы C и открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и далее включение тех же механизмов метаболической адаптации, которые описаны выше (при активации аденозиновых рецепторов);
- возбуждение мускариновых M_2 -рецепторов ацетилхолином; при этом увеличивается синтез эндотелием азота оксида (NO) с последующим накоплением цГМФ, который с одной стороны вызывает вазодилатацию, с другой — открывает K^+ -каналы и блокирует поступление Ca^{++} через кальциевые каналы, что приводит к снижению сократительной способности миокарда и потребности в энергии;
- своеобразный «полезный» эффект небольших количеств образующихся в миокарде свободных радикалов кислорода; последствия этого эффекта заключаются в открытии АТФ-зависимых K^+ -каналов и повышенном образовании в миокарде аденозина, что в итоге приводит к коронарной вазодилатации и кардиопротекторному эффекту. Однако следует заметить, что кардиопротекторный эффект небольших количеств свободных радикалов кислорода признается не всеми и нуждается в дальнейшем изучении.

Из описания вышеизложенных механизмов развития феномена прерывистой ишемии или метаболической адаптации видно, что важнейшим механизмом является открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов в миокарде.

Механизм развития «второго защитного окна, в целом, соответствует вышеописанным. Однако исследования Yellon и Baxter (1995) внесли некоторые новые аспекты в понимание этого феномена. Они предположили, что вследствие стимуляции клеточных рецепторов миокарда происходят активация протеинкиназы C и ее перемещение не только к мембране, но и к ядру клетки. В ядре протеинкиназа C может фосфорилировать белки, вовлекающиеся в транскрипцию генов, что приводит к синтезу эффекторных белков — стрессорных белков теплового шока и антиоксидантных (супероксиддисмутазы).

Таким образом, прерывистая ишемия или метаболическая адаптация являются способом защиты миокарда от ишемического повреждения, однако, как указывает Г. И. Сидоренко (2000), защитное действие preconditioning имеет свои ограничения — после продолжительного периода повторных циклов эпизодов ишемии миокарда защитный эффект истощается.

На основании изучения патофизиологических основ феномена прерывистой ишемии Р. Zarco и М. Zarco (1996) выделяют 3 вида кардиопротекции:

- эндогенная кардиопротекция (феномен кратковременных эпизодов ишемии, эффект «второго окна», гипоксия, влияние катехола-

минов, тахикардия, повышение тонуса блуждающего нерва);

- метаболическая кардиопротекция (инфузии глюкозы и инсулиновой смеси);
- фармакологическая кардиопротекция (применение аденозина, азота оксида, открывателей K^+ -АТФ-каналов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента).

Изменения метаболизма миокарда

Сердце выполняет большую работу и нуждается в постоянном поступлении кислорода и энергетических субстратов, необходимых для образования достаточного количества АТФ и обеспечения сократительной функции сердечной мышцы. В среднем сердце взрослого человека сокращается около 100 000 раз в сутки и перекачивает в минуту около 7–8 л крови при систолическом давлении 120 мм рт. ст.

Энергетическими субстратами для миокарда являются глюкоза, свободные жирные кислоты, аминокислоты, кетонные тела. В результате метаболизма этих веществ синтезируется АТФ в необходимом для миокардиоцита количестве. Синтез АТФ осуществляется в митохондриях, которые занимают около 30–40% всего объема миокардиальной клетки.

Основными энергетическими субстратами являются свободные жирные кислоты и глюкоза, причем *при достаточном поступлении кислорода наиболее важным источником энергии являются свободные жирные кислоты*. 60–80% всей энергии в миокарде образуется за счет бета-окисления жирных кислот.

Окисление свободных жирных кислот

Жирные кислоты доставляются к миокарду в виде комплекса с альбумином и в составе триглицеридов. Триглицериды крови подвергаются гидролизу под воздействием липопротеиновой липазы эндотелия, при этом образуются свободные жирные кислоты, которые поступают в кардиомиоциты. Жирные кислоты, циркулирующие в комплексе с альбумином, доставляются к местам их связывания на клеточной мембране, высвобождаются и диффундируют в кардиомиоцит.

Окисление свободных жирных кислот происходит в митохондриях. Доставка свободных жирных кислот к месту окисления осуществляется сложным путем: транспорт в пределах цитозоля сердечной клетки происходит с помощью особых белков (fatty acid binding protein, FABP), дальнейшее продвижение к митохондриям — при участии карнитина.

После проникновения свободной жирной кислоты в кардиомиоцит происходит ее активация на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А и ионов Mg^{++} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой. Образовавшаяся активная форма свободной жирной кислоты является ацил-КоА (коэнзимная форма жирной кислоты).

Далее активная форма жирной кислоты с помощью карнитина проникает в митохондрии, где подвергается бета-окислению с

образованием ацетил-КоА. Ацетил-КоА затем поступает в цикл Кребса, где образуются субстраты для тканевого дыхания (биологического окисления), сопряженного с окислительным фосфорилированием, что в итоге приводит к образованию АТФ.

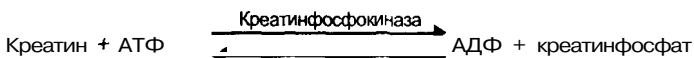
При полном бета-окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты общий энергетический выход составляет 130 молекул АТФ.

Окисление глюкозы

Окисление глюкозы — второй важный источник энергии в сердечной мышце, обеспечивающий от 20 до 40% энергетических потребностей миокарда. Глюкоза поступает в миокард непосредственно из крови с помощью инсулина и белков-транспортеров глюкозы или образуется в миокарде вследствие расщепления гликогена. По данным Neely и соавт. (1972) и Shipp и соавт. (1961), гликолиз (окисление глюкозы) в миокарде млекопитающих строго регулируется: кардиомиоциты в достаточном количестве получают свободные жирные кислоты, а глюкоза, поступившая в кардиомиоциты, откладывается про запас в виде гликогена. Расщепление глюкозы протекает в 2 этапа. Первый этап — анаэробный гликолиз — не требует кислорода, на этом этапе глюкоза расщепляется только до пирувата. Второй этап — окислительное декарбоксилирование — протекает обязательно в присутствии кислорода. Пировиноградная кислота подвергается окислительному декарбоксилированию, в результате чего образуется ацетил-КоА, который затем подвергается дальнейшему окислению в цикле трикарбоновых кислот Кребса с образованием субстратов для тканевого дыхания (биологического окисления). В результате процессов тканевого дыхания, сопряженного с окислительным фосфорилированием (эти процессы также осуществляются в митохондриях), образуется АТФ. В результате окисления 1 молекулы глюкозы синтезируется 38 молекул АТФ.

Часть молекул АТФ, образовавшихся в результате окисления глюкозы или жирных кислот, расходуется на фосфорилирование креатина при участии фермента креатинкиназы, в результате чего образуется креатинфосфат (КФ). Это соединение имеет очень большое значение: КФ играет роль своеобразного транспортера энергии от места образования — митохондрий к сократительным элементам кардиомиоцита, а также является источником АТФ. Процесс внутриклеточного транспорта энергии с помощью КФ В. А. Саксом, Л. В. Розенштраухом и В. М. Смирновым (1978) был назван «креатинфосфатным челночным механизмом». Он функционирует следующим образом.

АТФ, синтезированная внутри митохондрий, соединяется с креатином. При этом образуются АДФ и КФ. Реакция катализируется ферментом креатинфосфокиназой, расположенным на внутренней мембране митохондрий.



АДФ переносится обратно в митохондрии и снова используется для синтеза АТФ.

Образовавшийся КФ транспортируется к миофибриллам. Миофибрилярная креатинфосфокиназа преобразует КФ в АТФ, доступную для АТФ-азных центров миофибрилл.

Метаболизм миокарда в условиях нормального поступления кислорода показан на рис. 25.

Другие источники энергии в миокарде

При тяжелой физической нагрузке молочная кислота может заменять свободные жирные кислоты в качестве энергетического субстрата (Siess, 1980). При длительном голодании энергетическим субстратом становятся кетонные тела и свободные жирные кислоты (Chierchia, 1999).

Нарушение метаболизма в миокарде при его ишемии

При ишемической болезни сердца происходит уменьшение коронарного кровотока и, следовательно, ухудшается снабжение миокарда кислородом, что приводит к нарушению образования энергии в митохондриях в связи с падением активности как окисления глюкозы, так и β -окисления жирных кислот.

Вследствие дефицита кислорода нарушается окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Она не используется для синтеза ацетил-КоА для цикла Кребса, а интенсивно превращается в лактат, который, накапливаясь, вызывает клеточный ацидоз.

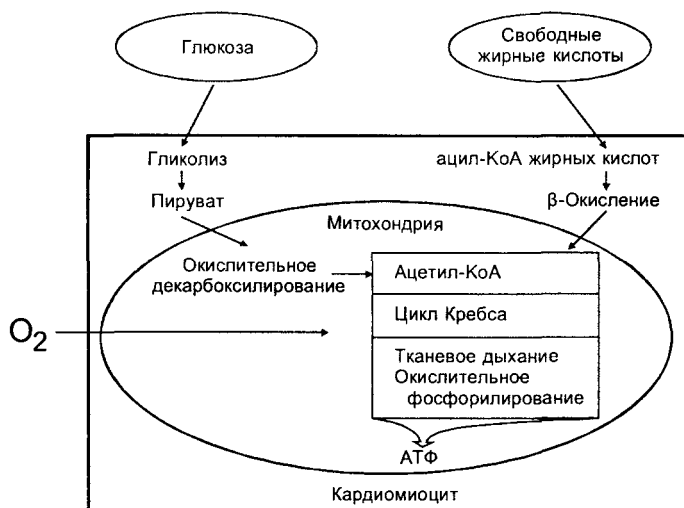


Рис. 25. Метаболизм миокарда в условиях нормального поступления кислорода: основные пути образования энергии.

Как указывалось выше, для β -окисления свободных жирных кислот требуется значительно больше кислорода, чем для метаболизма глюкозы. Поэтому во время ишемии миокарда в кардиомиоцитах будет мало образовываться АТФ в результате окисления жирных кислот. Кроме того, в связи с дефицитом кислорода и нарушением окисления жирных кислот они накапливаются в избыточном количестве и оказывают токсическое влияние на миокард. Неполностью метаболизируемые продукты β -окисления жирных кислот усиливают разобщенные процессы гликолиза и окислительного декарбоксилирования, что еще больше нарушает образование АТФ.

В результате образование АТФ и КФ резко снижается, и развивается основной метаболический признак ишемии миокарда — превышение потребности в макроэргических соединениях над скоростью их образования. Известно, что буквально через несколько секунд после развития тотальной ишемии миокарда запасы КФ истощаются полностью (Braash и соавт., 1968), а через 40 мин запасы АТФ уменьшаются на 90% (Jenning и соавт., 1978). Естественно, что указанные изменения в миокарде приводят к нарушению его сократительной способности. Этому способствует также и то обстоятельство, что падение концентрации АТФ в миокарде вызывает снижение потока ионов кальция через сарколемму и нарушает его высвобождение из саркоплазматического ретикулума, а это усугубляет нарушение сократимости миокарда.

Большую роль в снижении сократительной функции сердца играет также развитие метаболического ацидоза в кардиомиоцитах. Исследованиями Katz (1973) установлено, что накапливающиеся в большом количестве ионы водорода начинают конкурировать с кальцием за места связывания на тропонине, что угнетает сократительную функцию сердечной мышцы.

В заключение приводим схему патогенеза ишемической болезни сердца (рис. 26). На схеме не отражен патогенез таких форм ИБС, как сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца (патогенез этих форм изложен в соответствующих главах).

Факторы риска, способствующие развитию ИБС

Факторами риска являются характерные для данного индивидуума или популяции факторы, которые значительно увеличивают риск развития ИБС по сравнению с лицами, которые этих факторов не имеют. Согласно результатам современных клинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями доказательной медицины, устранение или коррекция некоторых факторов риска позволяет снизить заболеваемость и смертность при ИБС. В настоящее время наиболее известной и популярной является концепция факторов риска, разработанная Американским кардиологическим колледжем в 1996 г. Различают 4 категории факторов риска:

- категория 1 — факторы, устранение которых достоверно уменьшает риск развития ИБС;

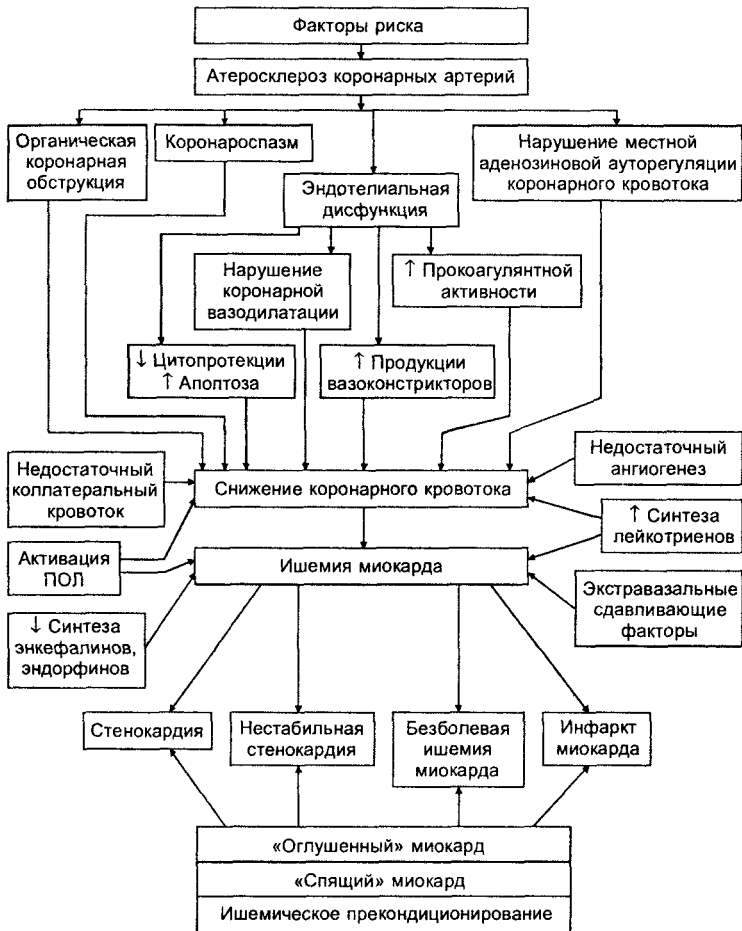


Рис. 26. Патогенез ишемической болезни сердца.

- категория 2 — факторы, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск развития ИБС;
- категория 3 — факторы, коррекция (модификация) которых с меньшей вероятностью снижает риск развития ИБС;
- категория 4 — факторы, которые не могут быть модифицированы (корригированы), или воздействие на которые не приводит к снижению риска развития ИБС.

Факторы риска всех 4-х категорий ассоциированы с риском развития ИБС, но наиболее четко она выражена в первых трех категориях.

Категория 1 — факторы, устранение которых достоверно уменьшает риск развития ИБС

Курение

Установлено, что курение увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (включая ИБС) на 50%, причем риск возрастает с увеличением возраста и количества выкуренных сигарет (A Report of the Surgeon General, DHHS Publication No [CDC], 89-8411, 1989). Курение оказывает чрезвычайно вредное влияние на сердечно-сосудистую систему. Содержащиеся в табачном дыме никотин, бензол, угарный газ, аммиак вызывают развитие тахикардии, артериальной гипертензии. Курение повышает агрегацию тромбоцитов, усиливает выраженность и прогрессирование атеросклеротического процесса, повышает содержание фибриногена в крови, снижает уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (Taylor и соавт., 1992), способствует развитию спазма коронарных артерий (Winniford и соавт., 1987). Продолжение курения после аортокоронарного шунтирования в два раза увеличивает относительный риск смерти, рецидивов стенокардии и нефатального инфаркта миокарда. Риск развития первого, а также повторного развития инфаркта миокарда снижается после прекращения курения (Voors и соавт., 1996). Отказ от курения достоверно уменьшает риск развития, прогрессирования ИБС.

Высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и гиперхолестеринемия

Повышенный уровень холестерина сыворотки крови всегда ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Singh и соавт. (1992), Schuler и соавт. (1992) показали, что начиная с уровня общего холестерина 4.65 ммоль/л (180 мг%), его дальнейший рост непрерывно и пропорционально коррелирует с частотой осложнений ИБС. Установлено, что повышение уровня общего холестерина в крови на 1% увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 2–3%. По данным Фремингемского исследования (США), у людей с умеренным повышением уровня холестерина (5.2–6.7 ммоль/л) частота встречаемости ИБС была в два раза выше, чем у людей с нормальным уровнем холестерина в крови. При выраженной гиперхолестеринемии (>6.7 ммоль/л) заболеваемость ИБС возрастала в 4–5 раз.

Благодаря двадцати проспективным исследованиям, проведенным в разных странах мира, четко доказано, что повышение в крови общего уровня холестерина является независимым фактором риска ИБС как у мужчин, так и у женщин.

В настоящее время приняты следующие градации уровня холестерина в крови:

- желательный < 5.20 ммоль/л;
- пограничный 5.20–6.18 ммоль/л;

- повышенный > 6.21 ммоль/л.

Наиболее выраженным влиянием на риск развития ИБС обладает холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Для ХС ЛПНП приняты следующие градации:

- желательный < 3.36 ммоль/л;
- пограничный $3.36-4.11$ ммоль/л;
- повышенный > 4.11 ммоль/л.

Влияние снижения общего холестерина и ХС ЛПНП на частоту сердечно-сосудистых осложнений достоверно установлено.

Исследованиями Could и соавт. (1998) показано, что снижение уровня общего холестерина в сыворотке крови на 10% снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 15%, а при продолжительности лечения более пяти лет — на 25%.

Наиболее убедительные данные о благоприятном влиянии гиполипидемической терапии на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях получены в исследованиях «4S» и «CARE».

В исследовании «4S» (Scandinavian Simvastatin Survival Study) применение симвастатина у больных ИБС привело к снижению уровня общего холестерина на 25%, ХС ЛПНП на 35%, повышению уровня ХС ЛПВП на 8%, и эти изменения липидного спектра сопровождались снижением уровня смертности и других неблагоприятных исходов на 30–35% (исследование продолжалось в течение пяти лет). Относительный риск смерти от ИБС при приеме симвастатина составил 0.58, то есть снижение коронарной смерти составило 42%. Результаты этого исследования позволили профессору Н. А. Грацианскому заявить, что «с опубликованием результатов 4S закончился период сомнений в целесообразности и безопасности применения гиполипидемических средств у больных ИБС моложе 70 лет с повышенным уровнем холестерина в крови выше 5.5 ммоль/л».

Исследование CARE (Cholesterol and Recurrent Events) проводилось в 80 центрах США и Канады и было посвящено изучению эффективности гиполипидемического средства правастатина в дозе 40 мг в сутки у людей, перенесших инфаркт миокарда и имеющих нормальный уровень общего холестерина крови (< 6.21 ммоль/л). Продолжительность наблюдения 5 лет, обследовано 4159 больных, средний исходный уровень общего холестерина 5.4 ммоль/л. Под влиянием правастатина уровень общего холестерина снизился на 20%, ХС ЛПНП — на 28%, триглицеридов — на 14%, уровень ХС ЛПВП повысился на 5%. Основные клинические результаты исследования CARE следующие: под влиянием лечения правастатином смертность от ИБС снизилась на 19%, от инфаркта миокарда — на 37%, уменьшение общего количества инфарктов (смертельных и несмертельных) произошло на 25%, несмертельных инфарктов на 21%, инсультов — на 27%. Таким образом, в исследовании CARE установлено, что снижение нормального уровня холестерина под влиянием правастатина у людей, перенесших инфаркт миокарда, может привести к значительному уменьшению риска повторного инфаркта миокарда и смерти от ИБС.

Возможные причины **атерогенности** холестерина при нормальном или незначительно повышенном его уровне Н. А. Грацианский (1996) объясняет следующим образом:

- повышение уровня **ХСЛПНП** при нормальном общем холестерине крови;
- малые размеры **ЛПНП** (меньшее сродство к рецепторам, легче проникают через стенку сосудов, легче захватываются макрофагами, легче окисляются в сосудистой стенке);
- преобладание окисленных **ЛПНП**;
- низкая концентрация **ХСЛПВП**;
- наличие множественных факторов риска.

Огромное практическое значение имеют результаты Западно-Шотландского исследования, проведенного сотрудниками университета города Глазго под руководством профессора Shepherd. Результаты исследования опубликованы в 1995 г. В исследование были включены 6595 практически здоровых мужчин в возрасте 45–64 лет с умеренно выраженной **гиперхолестеринемией**. Наблюдение проводилось в течение пяти лет. Было установлено, что под влиянием **правастатина** (по сравнению с группой, принимавшей плацебо) в течение периода наблюдения уровень холестерина крови снизился на 20%, **ХС ЛПНП** — на 28%, **триглицеридов** — на 12%, а уровень **ХС ЛПВП** возрос на 5%. Через 5 лет было обнаружено, что лечение правастатином привело к снижению риска развития нефатальных инфарктов миокарда на 31%, смерти от ИБС — на 28%, уменьшению количества случаев необходимости аортокоронарного шунтирования или коронарной ангиопластики и снижению общей летальности.

Таким образом, Западно-Шотландское исследование убедительно показало, что **гиполипидемическая** терапия эффективна как первичная профилактика ИБС.

В исследовании REGRESS, включавшем 885 мужчин, страдавших ИБС, было убедительно показано по данным серийной количественной **коронарографии**, что за два года лечения правастатином средний диаметр сегмента коронарной артерии уменьшился на 0.06 мм (а в контрольной группе, получавшей плацебо — на 0.1 мм), минимальный диаметр обструкции уменьшился соответственно на 0.03 мм и 0.09 мм. Это говорит о том, что за два года лечения правастатином удалось предотвратить сужение коронарной артерии на 0.06 мм. **Прогрессирование** атеросклероза коронарных артерий наблюдалось достоверно реже у больных, лечившихся правастатином.

К настоящему времени завершены многие другие контролируемые исследования по влиянию **гиполипидемической** терапии на течение ИБС. Выводы всех исследований убедительно показывают, что **гиперхолестеринемия** является важным фактором риска развития ИБС, а гиполипидемическая терапия — надежный метод первичной и вторичной профилактики ИБС.

В табл. 22 приведены рекомендуемые уровни холестерина, предложенные Европейским обществом по атеросклерозу (1992).

Табл. 22. Рекомендуемые уровни холестерина

Популяции больных	Цель лечения			
	Общий холестерин, мг %	Общий холестерин, ммоль/л	ХСЛПНП, мг %	ХСЛПНП, ммоль/л
Отсутствие факторов риска и ИБС	195–230	5–6	155–175	4–4.5
Один фактор риска при отсутствии ИБС	95	5	135–155	3.5–4
Два фактора риска или более, ИБС, поражение периферических артерий или семейная гиперхолестеринемия	175	4.5–5	115–135	3–3.5

В 1998 г. были опубликованы совместные рекомендации Европейского Общества Кардиологов, Европейского Общества по атеросклерозу, Европейского Общества по артериальной гипертензии, Европейского Общества по семейной медицине, посвященные профилактике ИБС, в которых приведены следующие целевые уровни содержания липидов в крови:

- общий холестерин < 5 ммоль/л;
- холестерин ЛПНП < 3 ммоль/л;
- холестерин ЛПВП > 1 ммоль/л;
- отношение ОХС/ХС ЛПВП < 4.0.

Указанные уровни липидов рекомендуются как для вторичной, так и для первичной профилактики ИБС.

Национальная образовательная программа по холестерину (NCEP, США, 1994) рекомендует следующие целевые уровни ХС ЛПНП:

- Без ИБС.
Менее двух факторов риска 4.1 ммоль/л (160 мг%);
- Без ИБС.
Два или более факторов риска 3.4 ммоль/л (130 мг%);
- ИБС 2.6 ммоль/л (100 мг%).

Американская ассоциация кардиологов в 1993 г. приняла рекомендации, в которых изложены показания к гиполипидемической терапии у здоровых лиц (JAMA, 1993, 268. 3015–3023) (табл. 23).

Табл. 23. Показания к гиполипидемической терапии у здоровых лиц

Возраст, лет		Число факторов риска	ХСЛПНП	
Мужчины	Женщины		ммоль/л	мг %
20–34	20–50	0	* 5.7	≥ 220
20–34	20–50	≥ 2	4.9–5.7	190–220
>35	>50	0	≥ 4.9	≥ 190
>35	>50	≥ 2	4.1–4.9	160–190

Артериальная гипертензия

МасМаһон и соавт. (1990) провели метаанализ девяти проспективных исследований (более 400 000 лиц) и установили строгую корреляцию между уровнями систолического и диастолического давления и заболеваемостью ИБС. Риск развития ИБС при артериальной гипертензии приближается к 3.0. Увеличение диастолического артериального давления на 7 мм рт. ст. по сравнению с нормой увеличивает риск развития ИБС на 27% (Wilson и соавт., 1998).

Роль артериальной гипертензии как фактора риска развития ИБС особенно возрастает при наличии изменений в органах-мишенях — прежде всего гипертрофии левого желудочка или нарушения функции почек. Установлено, что гипертрофия миокарда левого желудочка является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности и повышенного уровня смертности больных стабильной артериальной гипертензией. Эффективный контроль уровня артериального давления уменьшает влияние стабильной артериальной гипертензии на заболеваемость ИБС. По данным Collins и соавт. (1990) и Wilson и соавт. (1998), снижение артериального давления на 5–6 мм рт. ст. уменьшает риск развития ИБС на 15% и на 42% — риск смерти от ИБС.

Категория 2 — факторы риска, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск развития ИБС

Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа значительно увеличивает риск развития атеросклероза и ИБС. У больных сахарным диабетом (как мужчин, так и женщин) в возрасте 40 лет и старше ИБС является ведущей причиной смерти. Установлено, что риск развития ИБС возрастает при СД 1 и 2 типа в 2–4 раза у мужчин и в 3–7 раз у женщин. У пациентов СД 1 типа коронарная смертность увеличивается в 3–10 раз, у пациентов с СД 2 типа коронарная смертность повышается в 2 раза у мужчин и в 4 раза у женщин. В целом, атеросклероз и ИБС развиваются на 10 лет раньше у больных сахарным диабетом по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием.

Объяснить высокий риск развития ИБС у больных СД можно следующим образом:

- повреждение эндотелия артерий, дисфункция которого развивается на одном из ранних этапов развития атеросклероза;
- атерогенная гиперлипотеинемия и выраженные процессы модификации и гликирования ЛПНП и апопротеинов ЛПВП;
- снижение уровня антиатерогенных ЛПВП в крови больных;
- наличие постпрандиальной гипергликемии (доказано, что она увеличивает риск смерти от любых причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний);

- наличие артериальной гипертензии (имеется у 50% больных СД и обычно обусловлена диабетической нефропатией);
- нередкое наличие у больных СД других факторов риска ИБС (в частности, ожирение, особенно абдоминальное, увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в 2,9 раза).

В 1998 г. произошло выдающееся событие в области клинической диабетологии. На международной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Барселоне были доложены результаты Британского исследования СД 2 типа UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Главными целями исследования было изучить:

- влияние уровня гликемии и артериального давления на развитие сосудистых осложнений;
- отдаленные результаты интенсивной терапии СД 2 типа производными сульфаниламидов или инсулином (т.е. направленной на нормализацию гликемии).

Были обследованы 3867 больных сахарным диабетом 2 типа, исследование было начато в 1977 г.

Получены следующие результаты:

- интенсивная тактика контроля уровня гликемии (снижение гликированного HbA_{1c} с 7,9 до 7,0%) снижает риск развития любого осложнения СД на 12%; микроангиопатии — на 25%; инфаркта миокарда — на 16% (однако последняя величина оказалась статистически незначимой, $p = 0,052$). Более выраженного снижения риска развития инфаркта миокарда (на 39%, $p = 0,01$) удалось добиться при интенсивной терапии метформином у больных диабетом 2 типа в сочетании с ожирением, однако дизайн исследования этой группы пока не позволяет сделать абсолютный вывод о преимуществах метформина перед другими гипогликемизирующими средствами в плане уменьшения риска развития инфаркта миокарда;
- тактика строгого контроля артериального давления (снижение АД со 154/87 до 144/82 мм рт. ст. уменьшает риск развития любых осложнений сахарного диабета на 24%; микроангиопатии — на 37%; инсульта — на 44%).

Исследование UKPDS показало, таким образом, что гипергликемия и артериальная гипертензия являются независимыми факторами риска развития осложнений СД 2 типа и для их предупреждения необходима параллельная коррекция гипергликемии и артериальной гипертензии, для чего следует сразу начинать интенсивную противодиабетическую терапию. Установлено также, что интенсивная терапия СД 2 типа привела к достоверному снижению риска микрососудистых осложнений, но фактически не повлияла на риск макрососудистых (атеросклеротических) осложнений. Объяснить полученные результаты можно, вероятно тем, что к моменту установления диагноза СД 2 типа больные уже имеют атеросклеротические осложнения и другие факторы риска развития ИБС, например, избыточную массу тела, артериальную гипертензию, дислипидемию и др. Разумеется, борьба с факторами риска более перспективна на раннем этапе. Необходимо

обязательно проводить коррекцию дислипидемии у больных СД. В контролируемых исследованиях 4S, CARE и других показано, что применение статинов вызывало значительное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

В настоящее время запланировано исследование ACCORD (Action of Control Cardiovascular Outcomes in Diabetes), в котором будут наблюдаться 10 000 больных СД стабильного течения с наличием по крайней мере 2 факторов риска ИБС или признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Цель исследования — изучить влияние интенсивного контроля гликемии (снижение HbA_{1c} до 6% против 7.5% в контрольной группе) на риск развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Длительность наблюдения составит 4–7 лет.

Снижение уровня ХС ЛПВП и повышение содержания в крови триглицеридов

Низкий уровень липопротеинов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов в крови могут наблюдаться как факторы риска развития ИБС в отдельности или сочетаться. Gordon и соавт. (1989), Jacobs и соавт. (1990) убедительно показали, что низкий уровень холестерина высокой плотности является предиктором сердечно-сосудистой смертности как мужчин, так и у женщин. Снижение ХС ЛПВП на 1 мг% увеличивает риск развития ИБС на 3–4%. Более значимым предиктором риска ИБС может оказаться соотношение общего холестерина или ХС ЛПНП к ХС ЛПВП. Снижение этого показателя на одну единицу (этого можно добиться лечением статинами) уменьшает риск развития инфаркта миокарда на 53%.

Риск развития ИБС в зависимости от уровня ХС ЛПВП по данным Европейского общества по атеросклерозу показан в табл. 24.

Риск развития ИБС на основании отношения ОХС/ ХС ЛПВП по данным Фремингемского исследования представлен в табл. 25.

Табл. 24. Риск развития ИБС в зависимости от уровня ХС ЛПВП

Содержание холестерина ЛПВП	Уровень риска		
	Нулевой	Умеренный	Высокий
Мужчины, ммоль/л	>1 45	0 90–1 45	<0 90
Женщины, ммоль/л	>1 68	1 15–1 68	<1 15

Табл. 25. Риск развития ИБС на основании отношения ОХС/ХС ЛПВП

Пол	Степень риска в зависимости от показателя ОХС/ХС ЛПВП			
	Половина - среднего	Средний	Вдвое выше среднего	Втрое выше среднего
Мужчины	<3 4	3 5–5 1	5 2–6 8	>6 8
Женщины	<2 5	2 6–4 4	4 5–6 4	>6 4

Имеются данные о том, что **гиполипидемическая** терапия, направленная на нормализацию уровней ЛПВП и **триглицеридов**, уменьшает риск развития ИБС. В 1991 г. опубликованы результаты **Хельсинского** исследования (Helsinki Heart Study). Исследование было рандомизированным, двойным слепым, продолжалось 5 лет и включало 4081 мужчину в возрасте 40–55 лет, которые были разделены на 2 группы: основная группа получала гемфиброзил по 600 мг 2 раза в день, контрольная — плацебо. Гемфиброзил является препаратом, который увеличивает уровень ЛПВП и снижает содержание в крови триглицеридов. Через 5 лет было установлено, что в группе лиц, получавших гемфиброзил, число коронарных событий, случаев нефатального и фатального инфарктов миокарда, внезапной коронарной смерти были достоверно ниже, чем в контрольной группе (27.3% против 41.4%; $p < 0.02$).

В 1999 г. опубликованы результаты исследования **VA-HIT** (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial), установлено, что при лечении пациентов с низким уровнем ЛПНП гемфиброзилем риск **кардиоваскулярных** событий снизился на 22%. При этом не наблюдалось заметных изменений в содержании ХС ЛПНП, что позволяет считать гемфиброзил препаратом, который влияет преимущественно на ЛПНП и **триглицериды**.

В соответствии с рекомендациями Национальной обучающей программы по холестерину США, уровень ХС ЛПВП < 0.9 ммоль/л (35 мг%) является низким. Обычно низкий уровень ХС ЛПВП у больных с верифицированной ИБС ассоциируется с высоким риском рецидивирующих неблагоприятных исходов и диктует назначение широкого спектра немедикаментозных мероприятий (диета, нормализация массы тела, физическая активность) и **гиполипидемической** терапии. Следует заметить, что не только гемфиброзил, но и **статины** заметно повышают уровень ХС ЛПВП и снижают содержание в крови триглицеридов. Одним из таких примеров является завершенное в 1997 г. исследование **AFCAPS / TEX**, выполненное Техасским Университетом. Оно посвящено первичной профилактике ИБС среди мужчин и женщин в возрасте 45–73 лет с умеренно увеличенным содержанием холестерина в крови, но без клинических проявлений ИБС. Наблюдались 6605 человек в течение пяти лет. Больные были **рандомизированы** на две группы — лечение ловастатином (20–40 мг/день) и плацебо. Под влиянием лечения ловастатином уровень общего холестерина крови снизился на 18.4%, ХС ЛПНП — на 25%, **триглицеридов** — на 15%, а также произошло увеличение концентрации в крови ХС ЛПВП на 6%. За время лечения в этой группе риск развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной смерти снизился на 36% по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Низкая физическая активность (гиподинамия)

Гиподинамия — важный фактор риска развития ИБС.

Метаанализ 27 больших контролируемых исследований показал, что риск развития ИБС у лиц, ведущих сидячий образ жизни,

почти в два раза выше по сравнению с активными людьми (Berlin, Colditz, 1990). Долговременные проспективные исследования убедительно доказали, что регулярная физическая активность обладает протективным влиянием на смертность от ИБС (Folsom и соавт., 1997; Leon и соавт., 1997). Благоприятное влияние физической нагрузки объясняется снижением массы тела, артериального давления, улучшением метаболизма глюкозы, снижением уровня атерогенных липидов. С целью первичной профилактики ИБС каждый взрослый человек должен заниматься физическими упражнениями не менее 30 минут в умеренном темпе если не каждый день, то большинство дней в неделю. Физические упражнения, индивидуально подобранные, являются также важным фактором вторичной профилактики ИБС, так как способствуют нормализации липидного обмена и оказывают положительное влияние на состояние коронарных артерий — задерживают прогрессирование атеросклеротического процесса и даже вызывают его обратное развитие (Haskell и соавт., 1994).

Избыточная масса тела (ожирение)

Избыточная масса тела достоверно связана с риском ИБС и смертности (Manson и соавт., 1993; Hubert и соавт., Castelli, 1983). Среди женщин, имеющих значительный избыток массы тела (индекс Кетле [$\geq$] 29), риск фатальной и нефатальной ИБС возрастает почти в 3 раза по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, а при умеренном повышении массы тела (индекс Кетле в пределах 25–29) риск фатальной и нефатальной ИБС возрастает на 80% (Manson и соавт., 1990). Распределение жира также играет важную роль. Абдоминальный тип ожирения является более значимым фактором риска ИБС по сравнению с другой локализацией отложения жира как у мужчин, так и у женщин (Rimm и соавт., 1995). Окружность талии 35 дюймов у женщин и 40 дюймов у мужчин является легко измеряемым маркером увеличенного риска ИБС. Ожирение потенцирует действие других факторов риска, включая высокое артериальное давление, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень ХС ЛПВ, высокий уровень в крови триглицеридов и ХС ЛПНП. Снижение массы тела способствует уменьшению риска развития ИБС, но исследования в этом направлении ещё не завершены.

Об избытке массы тела судят по индексу массы тела Кетле (стр. 70).

Менопауза и постменопаузальный период

Известно, что нормальная гормональная функция яичников защищает женский организм от развития ИБС. После наступления менопаузы риск развития ИБС у женщин возрастает. Это обусловлено изменениями в липидном обмене и сердечно-сосудистой системе. Наступление менопаузы характеризуется следующими метаболическими изменениями, способствующими развитию атеросклероза:

- повышение содержания в крови триглицеридов и общего холестерина;

- увеличение содержания в крови маленьких частиц ЛПНП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП;
- увеличение уровня в крови липопротеина(а);
- снижение ХС ЛПВП;
- снижение чувствительности периферических тканей и развитие синдрома инсулинорезистентности.

Большие изменения в менопаузе претерпевает система гемостаза, что выражается в наклонности к гиперкоагуляции: повышение содержания в крови фибриногена, активности фактов свертывания VII, VIII, ингибитора активатора плазминогена, причем эти изменения гемостаза четко связаны с гиперлипопроотеинемией.

С наступлением менопаузы у женщин значительно повышается артериальное давление, и нарушается функция эндотелия, что проявляется в повышении синтеза эндотелиоцитами эндотелина, тромбосана и снижением продукции вазодилатирующих факторов: азота оксида (NO) и простагличлина. Подробно о роли этих факторов см. в разделе «Патогенез».

Согласно данным Фремингемского исследования, частота новых случаев ИБС в возрасте старше 55 лет у женщин не отличается от таковой у мужчин.

В настоящее время имеются данные о положительном влиянии на липидный спектр крови применения эстрогенов в постменопаузе. Установлено, что эстрогены увеличивают уровень ЛПВП на 20–30%, снижают содержание холестерина ЛПНП на 10–20% за счет усиления рецепторного устранения ЛПНП гепатоцитами. Наряду с этим на фоне лечения эстрогенами установлено повышение уровня триглицеридов в крови, в связи с чем заместительная гормонотерапия считалась не показаной при содержании триглицеридов в крови больше 3.5 ммоль/л. В дальнейшем сформировалось мнение, что естественные (натуральные) эстрогены не повышают уровень триглицеридов в крови. Были также обнаружены другие положительные эффекты эстрогенов: ингибирование перекисного окисления липидов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, увеличение продукции эндотелием азота оксида и угнетение секреции эндотелина. Таким образом, можно предполагать, что эстрогены, применяемые в менопаузе в качестве заместительной терапии, задерживают прогрессирование атеросклеротического процесса и, следовательно, ИБС. На основании указанных эффектов эстрогенов и проведения метаанализ эпидемиологических исследований, Herrington и соавт. (1994) и Nabulsi и соавт. (1991) предположили, что риск ИБС у женщин в постменопаузе на 35–50% снижается при применении эстрогенов.

В 1988–1994 г.г. было проведено исследование PEPI (Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions), которое должно было выяснить влияние заместительной гормональной терапии в постменопаузальном периоде на факторы риска ИБС. Исследование проводилось в течение 3 лет у 875 здоровых женщин в возрасте 45–64 лет, после наступления менопаузы. Было установлено положительное влияние заместительной

гормональной терапии на такие факторы риска ИБС, как высокий ХС ЛПНП, низкое содержание ХС ЛПВП, повышенный уровень фибриногена.

В 1991 г. были опубликованы результаты исследования Nurses Health Study (Изучение здоровья медицинских сестер), которые свидетельствуют о снижении риска развития ИБС под влиянием приема эстрогенов.

Вероятно, все вышеприведенное и вера врачей в защитное действие эстрогенов (имеется в виду защита от ИБС) привели к тому, что Американская ассоциация кардиологов в 1995 г. рекомендовала использовать эстрогены для вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузальном периоде. Однако к тому времени не были проведены рандомизированные проспективные исследования с использованием плацебо и двойного слепого контроля.

В 1998 г. опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement) (Hulley и соавт., 1998). В исследование были включены 2673 женщины в возрасте от 44 до 79 лет; все они либо перенесли инфаркт миокарда, либо имели ангиографические признаки атеросклероза коронарных артерий, т.е. страдали ИБС. Они были распределены на 2 группы, одна из которых получала заместительную гормональную терапию (конъюгированный эстроген + медроксипрогестерон), вторая группа получала плацебо. Наблюдение продолжалось 4 года. Цель исследования — выяснить целесообразность применения гормональной заместительной терапии для вторичной профилактики ИБС. Авторы исследования получили следующие результаты:

- гормональная заместительная терапия в течение 4 лет не привела к уменьшению риска общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты инфаркта миокарда и переломов костей;
- гормональная заместительная терапия привела к увеличению риска тромбэмболических осложнений в 2.8 раза и желчнокаменной болезни на 38%.

Авторы исследования не рекомендовали проводить гормональную заместительную терапию сочетанием конъюгированных эстрогенов и медроксипрогестерона ацетата с целью вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе.

Таким образом, результаты исследования, которые проводились в 20 клиниках США, оказались неожиданными, так как не подтвердили ожидавшегося на основании предыдущих исследований снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе с ИБС.

Большой интерес представляют результаты исследования ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), в котором с помощью коронарной ангиографии оценивался результат заместительной гормональной комбинированной терапии у 309 женщин с коронарным атеросклерозом в постменопаузе, лечение проводилось в течение 3.2 лет. Установлено, что гормональная терапия привела к снижению ХС ЛПВП. Однако наряду с этим не выявлено достоверных различий в подгруппе, получавшей заместительную гормональную терапию (по сравнению с

плацебо), по таким ангиографическим показателям, как минимальный диаметр стенозированных коронарных артерий, количество новых стенозов, количество больных с прогрессирующим или регрессирующим коронаросклерозом. Таким образом, результаты исследования HERS и ERA не выявили положительного влияния заместительной гормональной комбинированной терапии на течение коронарного атеросклероза. Объяснить этот факт достаточно сложно. Возможно, это связано с тем, что эстрогены вызывают снижение ХС ЛПНП, но при этом уменьшаются преимущественно размеры частиц ЛПНП, а не их количество (Samaan, Crawford, 1995). В то же время известно, что именно мелкие плотные ЛПНП более атерогенны, так как легче проникают в стенку сосуда и легче подвергаются модификации (окислению). Сами авторы исследования HERS и ERA, обсуждая полученные результаты, упоминают также прокоагулянтные эффекты эстрогенов. Наряду с этим, Seed и Crook (1994) считают, что способность эстрогенов повышать содержание ЛПВП и улучшать функцию эндотелия (в частности, повышать продукцию эндотелием вазодилататора азота оксида) явно преобладает над влиянием эстрогенов на структуру ЛПНП.

Остаются до сих пор окончательно не выясненными возможность и целесообразность применения заместительной гормональной терапии для первичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузальном периоде. В настоящее время проводится проспективное рандомизированное исследование WHI (Woman's Health Initiative), посвященное этой проблеме. В этом исследовании по первичной профилактике ИБС с помощью гормональной заместительной терапии участвуют 27 500 женщин. Результаты исследования будут известны в 2005-2007 годах.

Заканчивая обсуждение данного раздела, можно сделать вывод о том, что в настоящее время вопрос о первичной и вторичной профилактике ИБС с помощью гормональной заместительной терапии у женщин в постменопаузальном периоде остается не решенным, так как в больших контролируемых исследованиях HERS и ERA не доказано положительное влияние заместительной гормональной терапии на атеросклеротическое поражение коронарных артерий и ИБС. Однако гиполипидемическая терапия с помощью статинов с целью нормализации показателей липидного обмена в постменопаузальном периоде должна обязательно проводиться.

Категория 3 — факторы риска, воздействие на которые с меньшей вероятностью снижает риск развития ИБС

Употребление алкоголя

Caziano и соавт. (2001) относят этот фактор риска в категорию 2.

Употребление алкоголя оказывает комплексное воздействие на сердечно-сосудистую систему в зависимости от принимаемой дозы.

Чрезмерное употребление алкоголя увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности (Klatsky и соавт., 1981; Deutscher и соавт., 1984), в то время как употребление умеренных доз алкоголя оказывает протективный эффект в отношении ИБС (Gaziano, Clynn, 2000). Механизм протективного действия умеренных доз алкоголя заключается в повышении уровня ЛПВП (Gaziano и соавт., 1993), фибринолитической активности, снижении агрегации тромбоцитов (Renaud и соавт., 1992).

Окончательно не решен вопрос о возможности рекомендаций профилактического приема небольших доз алкоголя. Следует учитывать в каждом случае многие индивидуальные факторы: уровень артериального давления, сахарный диабет (алкоголь отрицательно влияет на течение этих заболеваний), массу тела, состояние печени, поджелудочной железы, кишечника, семейный анализ алкоголизма, возможность развития пристрастия.

Клинических исследований влияния алкоголя на риск развития ИБС не проводилось.

Психосоциальный стресс, тип личности А (стресс-коронарный профиль)

К факторам риска ИБС относится также повышенный уровень психоэмоционального напряжения или так называемый стресс-коронарный профиль личности (тип А). Речь идет о таких чертах личности, как гнев, депрессия, ощущение постоянной тревоги, агрессивность, чрезмерное тщеславие, кроме того, частые психологические стрессы, отсутствие семейной поддержки, взаимопонимания. Психоэмоциональный стресс и указанные особенности характера, присущие стресс-коронарному профилю, сопровождаются высоким выбросом в кровь катехоламинов, что вызывает повышение потребности миокарда в кислороде, увеличивает частоту сокращений сердца, артериальное давление, обуславливает развитие ишемии миокарда, вызывает повышение коагулянтной активности крови. Все указанные обстоятельства могут, следовательно, провоцировать обострение ИБС, а также являться фактором риска ее развития.

Имеются доказательства связи стресса и психологических факторов с ИБС, в частности, многолетнее (8,5 лет) наблюдение Rosenman и соавт. (1976), а также наблюдения Frasure-Smith и соавт. (1993), Williams (1994).

Современными исследованиями установлено, что именно агрессивность имеет наиболее сильное влияние на исход ИБС (Barefoot и соавт., 1983; Shekelle и соавт., 1983).

Увеличение коронарной смертности отмечено также во время таких тяжелых стрессовых ситуаций, как землетрясение, ракетные бомбардировки (Leog и соавт., 1996).

Пока остается неясным, в какой степени психологический стресс влияет на развитие атеросклероза. Выяснение этого обстоятельства затруднено в связи с тем, что факторы риска, вызывающие развитие

атеросклероза, как правило, сочетаются, и влияние психологического стресса осуществляется на фоне действия других факторов риска развития атеросклероза.

Для определения уровня психоэмоционального стресса, как фактора риска ИБС, можно пользоваться опросником Reeder (табл. 26) (цит.: Л. В. Чазова, А. М. Калинина, 1992).

Критерии оценки различных уровней стресса представлены в табл. 27 (О. С. Капина и соавт., 1989).

Табл. 26. Опросник для определения уровня стресса по Reeder

«Оцените, пожалуйста, насколько Вы согласны с каждым из перечисленных ниже утверждений и отметьте кружочком номер соответствующей категории ответа».

Утверждение	Да, согласен	Скорее согласен	Скорее не согласен	Нет, не согласен
1. Пожалуй, я человек нервный	1	2	3	4
2. Я очень беспокоюсь о своей работе	1	2	3	4
3. Я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
4. Моя повседневная деятельность вызывает большое напряжение	1	2	3	4
5. Общаясь с людьми, я часто ощущаю нервное напряжение	1	2	3	4
6. К концу дня я совершенно истощен физически и психологически	1	2	3	4
7. В моей семье часто возникают напряженные отношения	1	2	3	4

Примечание: необходимо определить средний суммарный балл, для этого надо полученную сумму разделить на семь.

Табл. 27. Шкала психологического стресса Reeder

Уровень стресса	Средний суммарный балл	
	Мужчины	Женщины
Высокий	1-2	1-1.82
Средний	2.01-3	1.83-2.82
Низкий	3.01-4	2.83-4

Более высокие уровни стресса являются более значимыми факторами риска ИБС.

Исследований, посвященных изучению роли лечения, направленного на подавление стресса и формирование психологического комфорта, как метода первичной и вторичной профилактики ИБС, очень мало. Три рандомизированных исследования, включавших больных, перенесших инфаркт миокарда, установили, что лечение, направленное на подавление стресса, может уменьшить частоту рецидивирующих сердечных исходов на 35–75 % (Frasure-Smith и соавт., 1985; Friedman и соавт., 1984; Nunes и соавт., 1987), однако, полученные данные оказались недостоверными.

Blumenthal и соавт. (1997) изучали эффекты четырехмесячной программы физических и антистрессовых тренировок у 107 пациентов с ИБС. Были выделены контрольная и основная группы. Пациенты основной группы рандомизированы к физическим или антистрессовым тренировкам. Лечение продолжалось от 21 до 45 месяцев. Установлено значительное снижение частоты неблагоприятных исходов в группе больных, получавших антистрессовую терапию, по сравнению с группой больных, получавших обычную терапию, включая физические тренировки.

В настоящее время вводятся исследования, посвященные фармакологической терапии депрессии у больных ИБС.

Питание с избыточной калорийностью и высоким содержанием животных жиров

Высококалорийное питание и употребление в пищу большого содержания животных жиров признается фактором риска развития атеросклероза и, следовательно, ИБС. Питание с избыточной калорийностью приводит к развитию ожирения, которое также является фактором риска ИБС. К тому же, как правило, избыточная масса тела сопровождается артериальной гипертензией и атерогенной дислипидемией. Диета является важным мероприятием, воздействующим на многие факторы риска ИБС, включая уровень ХС ЛПНП и ЛПВП, артериальную гипертензию, окислительный стресс, избыточную массу тела.

При ИБС рекомендуется диета, энергетическая ценность которой оптимальна и рассчитана с учетом массы тела больного и его энергетических затрат, а также богата овощами, фруктами, растительной клетчаткой, включает рыбу, растительные жиры, обогащена витаминами, в частности, содержит антиоксиданты и ограниченное количество жиров и холестерина.

Лечение ИБС диетой оценивалось в нескольких рандомизированных исследованиях.

В 1981 г. были опубликованы результаты исследования The Oslo Study, которое включало 1232 практически здоровых мужчин в возрасте 40–49 лет с высоким риском ИБС (гиперхолестеринемия 7.5–9.8 ммоль/л, курение), но нормальным уровнем артериального давления. Наблюдение продолжалось в течение 5 лет. Больные строго

соблюдали режим питания: жиры составляли 27% от общего калоража пищи, отношение полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным 1.01, содержание холестерина 289 г в день, диета была слегка **гипокалорийна**. Соблюдение диеты и уменьшение количества выкуриваемых сигарет (прекратила курить $\frac{1}{4}$ обследованных лиц в группе вмешательства) привели к достоверному уменьшению холестерина, количества инфарктов миокарда и случаев внезапной коронарной смерти **по сравнению** с контрольной подгруппой продолжавших питаться нерационально и курить. Таким образом, это исследование подтвердило, что нормализация питания и прекращение курения являются важными мероприятиями первичной профилактики ИБС.

Исследование Lyon Diet Heart Study («Средиземноморская диета») было посвящено вторичной профилактике ИБС с помощью диеты, проводилось в ряде медицинских центров Лиона (Франция), включало 605 больных, перенесших инфаркт миокарда, которые были **рандомизированы** поровну в основную и контрольную группы. Больные основной группы соблюдали диету, которая включала **хлеб**, много фруктов (больше красных плодов), овощей, рыбу, мясо в ограниченном количестве (при этом свинина, баранина, говядина были заменены на домашнюю птицу), маргарин (вместо масла и сливок); кроме того, разрешалось умеренное употребление вина во время еды. Продолжительность наблюдения — 5 лет.

Были получены следующие результаты. В основной группе больных, лечившихся диетой, летальность от ИБС составила 0.24% в год (в контрольной — 1.32%; сокращение летальности на 81.4%, $p < 0.02$); количество нефатальных инфарктов миокарда за период наблюдения было 5 (в контрольной группе 17); общее число летальных случаев 8 (в контрольной группе 20, $p < 0.02$).

Таким образом, данное исследование показало эффективность вторичной профилактики ИБС с помощью диетических мероприятий. В исследованиях Singh и соавт. (1992), **Burr** и соавт. (1989), **Lorgeril** и соавт. (1994) показано, что рационы, содержащие большое количество клетчатки, **антиоксидантов** и ограниченное количество жиров (особенно животных), уменьшают смертность, обусловленную заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Высокое содержание в крови липопротеина (а)

В настоящее время установлен риск развития ИБС у лиц с высоким уровнем в крови липопротеина (а) (**Scanu** и соавт., 1991; **Kostner**, **Krempler**, 1992), при этом содержание в крови липопротеина (а) генетически детерминировано.

Повышенное содержание в крови липопротеина (а) обнаружено у 20% больных с рано возникшей ИБС (**Genest** и соавт., 1991).

Более подробно о липопротеине (а) см. в гл. «Атеросклероз». Активные методы лечения, направленные на снижение содержания в крови липопротеина (а), не разработаны. Имеются сообщения о том, что

только ниацин в высоких дозах может снизить уровень липопротеина (а) в крови (Scanu и соавт., 1991).

Гипергомоцистеинемия

Известно, что высокий уровень гомоцистеина в крови увеличивает риск развития ИБС (Selhub и соавт., 1995). Увеличение содержания в крови гомоцистеина может быть обусловлено врожденными нарушениями метаболизма или дефицитом витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты, что особенно часто наблюдается в пожилом возрасте. Согласно данным Фремингемского исследования, повышенный уровень гомоцистеина в крови обнаружен более чем у 20% пожилых людей. Применение витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты снижает содержание гомоцистеина в крови больных ИБС и гипергомоцистеинемией. Более подробно о гипергомоцистеинемии см. в гл. «Атеросклероз».

Перспективных рандомизированных исследований, посвященных пользе коррекции гипергомоцистеинемии у больных ИБС (т.е. уменьшению риска ИБС), пока не проводилось.

Окислительный стресс

В главе «Атеросклероз» обсуждено значение повышенной активности перекисного окисления липидов, а также окислительной и перекисной модификации липопротеинов низкой плотности. Окислению может подвергаться и холестерин ЛПВП. Логично предположить, что назначение антиоксидантной терапии может повлиять на развитие и течение ИБС. Однако пока не получено достоверных результатов, свидетельствующих о пользе применения антиоксидантных средств, подавляющих окислительный стресс. Американский кардиологический колледж в рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии указывает, что не исключено, что дополнительное включение в диету антиоксидантов, особенно витамина Е, может быть полезным при стабильной стенокардии. В пользу такой рекомендации говорят результаты исследования Cambridge Heart Antioxidant Study (1996), согласно которым дополнительное назначение витамина Е пациентам с установленной ИБС снижало риск нефатального инфаркта миокарда на 77%.

Исследование Rodes и соавт. (1998) посвящено пробуколу — гиполипидемическому средству с антиоксидантной активностью. Авторы показали, что у пациентов с ИБС, подвергшихся ангиопластике, получавших пробукол, реже наблюдались рестенозы коронарных артерий по сравнению с пациентами, лечившимися бета-каротином и витамином Е.

Категория 4 — факторы, которые не могут быть модифицированы

К этой категории относятся факторы, ассоциирующиеся с увеличением риска развития ИБС, но воздействие на эти факторы не вы-

полнимо. К этим немодифицируемым факторам риска ИБС относятся пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез раннего развития ИБС (в частности, инфаркта миокарда), т.е. у отца или кровных родственников мужского пола в возрасте до 55 лет или у матери или других кровных родственников женского пола до 60 лет. Наличие случаев раннего развития ИБС среди родственников второй степени родства играет значительно менее важную роль. Как правило, влияние на риск развития ИБС немодифицируемых факторов опосредуется другими факторами, обычно сочетающимися с немодифицируемыми — артериальной гипертензией, атерогенной дислипидемией, избыточной массой тела и другими, что необходимо учитывать при организации первичной и вторичной профилактики ИБС.

Следует подчеркнуть, что сочетание нескольких факторов увеличивает вероятность развития ИБС в значительно большей степени, чем наличие одного фактора.

Так, например, согласно данным Американской ассоциации сердца (2000 г.), у мужчин в возрасте 44 лет при повышенном уровне ХС ЛПНП 4.9 ммоль/л абсолютный риск развития ИБС в течение 10 лет составляет 7%, а при сочетании этого же уровня ХС ЛПНП с возрастом 48 лет — 9%, с артериальной гипертензией — 13%. с курением — 19%, с сахарным диабетом — 33%.

В 1998 г. были опубликованы рекомендации по профилактике ИБС, предложенные комитетом экспертов Европейских обществ кардиологии, атеросклероза и артериальной гипертензии (Wood и соавт., 1998). Рекомендации содержат критерии оценки в процентах вероятности развития ИБС в ближайшие 10 лет с учетом пола, возраста, курения, наличия артериальной гипертензии, степени холестеринемии. Эти критерии в графической форме представлены на рис. 27 и 28. Рекомендации предназначены для определения риска развития ИБС у лиц, не имеющих симптоматики ИБС или атеросклеротических поражений, таким образом, они полезны для первичной профилактики ИБС. Для оценки риска ИБС в ближайшие 10 лет необходимо найти квадрат с учетом пола, возраста, курения, далее в квадрате — клетку, соответствующую уровню артериального давления по вертикали и уровню холестерина — по горизонтали. Затем по штриховке клетки и шкале определить процент риска развития ИБС и (или) острого осложнения в ближайшие 10 лет. Величина риска возрастает по сравнению с расчетными данными, если у обследуемого имеются:

- семейная гиперхолестеринемия;
- сахарный диабет (риск возрастает вдвое у мужчин и более, чем вдвое у женщин);
- семейный анамнез раннего развития ИБС;
- низкий уровень ХС ЛПВП; эти таблицы предполагают, что уровень ХС ЛПВП должен быть у мужчин 1 ммоль/л, у женщин — 1.1 ммоль/л;
- уровень триглицеридов в крови > 2 ммоль/л;
- возраст приближается к следующей возрастной категории.

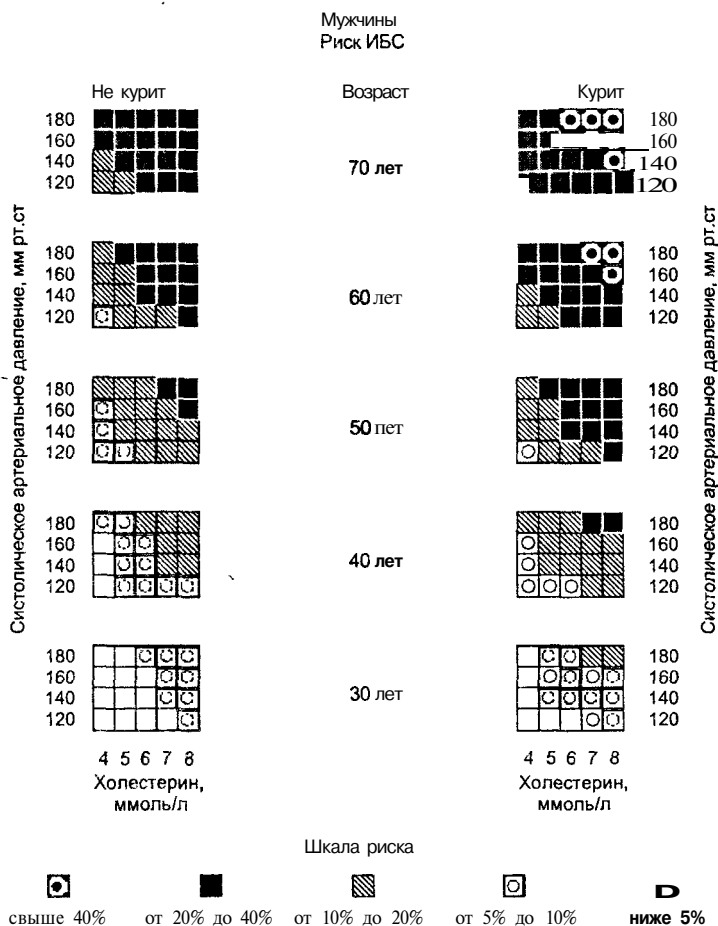


Рис. 27. Определение уровня риска ИБС (мужчины).

КЛАССИФИКАЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В настоящее время в Российской Федерации и странах СНГ среди практических врачей по-прежнему популярной остается классификация ИБС, разработанная сотрудниками ВКНЦ АМН СССР в 1984 г. на основе классификации ИБС, предложенной в 1979 г. рабочей группой экспертов ВОЗ (табл. 28).

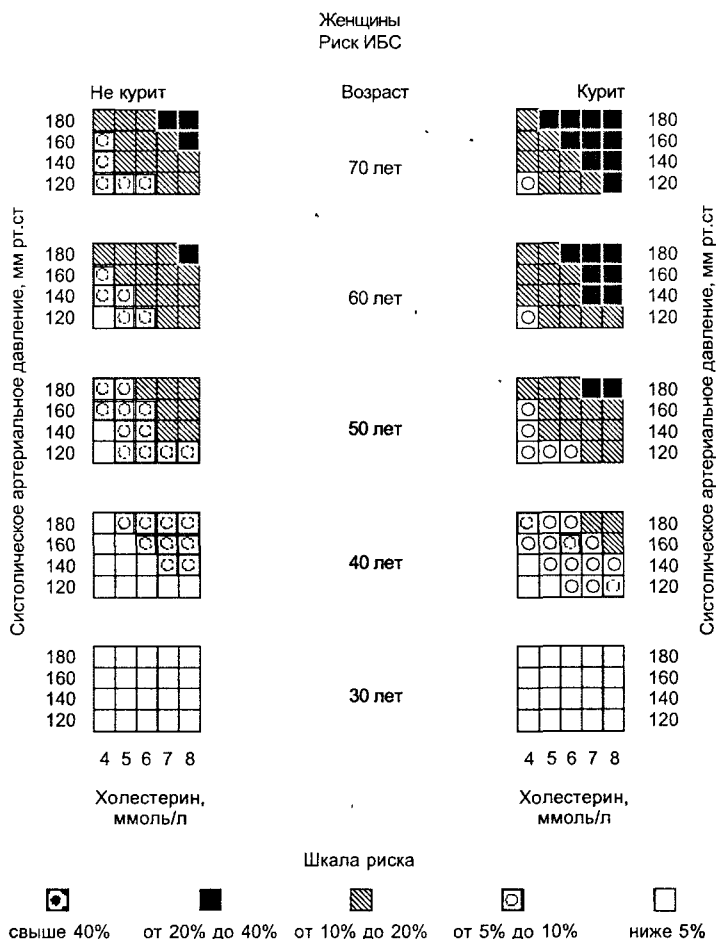


Рис. 28. Определение уровня риска ИБС (женщины).

Эта классификация сыграла свою положительную роль и продолжает быть актуальной и сегодня. Однако за промежуток времени с 1984 г., произошли большие изменения в понимании проблемы ИБС, сформировалось представление о безболевого («немой») ишемии миокарда, новых ишемических синдромах («гибернация» и «оглушение» миокарда, прекондиционирование миокарда), микроваскулярной стенокардии (синдроме X). Все эти положения не получили отражения в вышеизложенной классификации.

Табл. 28. Классификация ИБС (ВКНЦАМН СССР, 1984)**Клинические формы ИБС**

1. Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца)
2. Стенокардия
 - 2.1. Стенокардия напряжения
 - 2.1.1. Впервые возникшая (de novo)
 - 2.1.2. Стабильная (с указанием функционального класса от I до IV)
 - 2.1.3. Прогрессирующая стенокардия напряжения
 - 2.2. Спонтанная стенокардия
3. Инфаркт миокарда
 - 3.1. Крупноочаговый (трансмуральный)
 - 3.2. Мелкоочаговый
4. Постинфарктный кардиосклероз
5. Нарушения сердечного ритма (с указанием формы)
6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии)

В настоящее время с учетом указанных новых положений классификацию ИБС можно представить следующим образом (табл. 29).

В настоящее время в медицинских учреждениях Российской Федерации и Республики Беларусь статистический учет заболеваний производится по Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10). Сокращенный фрагмент МКБ-10, посвященный ишемической болезни сердца, приведен в конце книги.

Табл. 29. Современная классификация ИБС**Клинические формы**

1. Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца)
2. Стенокардия
 - 2.1. Стенокардия напряжения
 - 2.1.1. Впервые возникшая (de novo)
 - 2.1.2. Стабильная с указанием функционального класса (от I до IV)
 - 2.1.3. Прогрессирующая стенокардия напряжения
 - 2.2. Спонтанная (вазоспастическая) стенокардия
3. Инфаркт миокарда
 - 3.1. С зубцом Q (крупноочаговый, трансмуральный)
 - 3.2. Без зубца Q (мелкоочаговый, интрамуральный, субэндокардиальный)
4. Кардиосклероз постинфарктный
5. Недостаточность кровообращения (ишемическая кардиопатия)
6. Нарушения сердечного ритма
7. Безболевая («немая») ишемия
8. Микроваскулярная (дистальная) ИБС
9. Новые ишемические синдромы («оглушение» миокарда, «гибернация» миокарда, ишемическое прекондиционирование миокарда)

Примечание: стенокардия впервые возникшая, прогрессирующая и спонтанная являются формами нестабильной стенокардии

Правый
поворот — и

СТЕНОКАРДИЯ

Стенокардия — одна из клинических форм ишемической болезни сердца, проявляющаяся приступообразно возникающей болью или ощущением дискомфорта в области сердца, обусловленными ишемией миокарда, (но без развития его некроза), которая связана с уменьшением притока крови и увеличением потребности миокарда в кислороде.

Появление стенокардии свидетельствует о развитии дисбаланса между увеличенными потребностями миокарда в кислороде и неспособностью коронарного кровотока в связи с его уменьшением обеспечить эти потребности.

Патогенез ИБС изложен в соответствующем разделе.

Патофизиология стенокардии

Gersh и соавт. (2001), принимая во внимание лежащий в основе развития стенокардии основной патофизиологический принцип — несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и коронарным кровотоком, выделяют следующие патогенетические формы стенокардии:

- стенокардия, обусловленная увеличением потребности миокарда в кислороде (стенокардия потребления);
- стенокардия, обусловленная транзиторным снижением доставки (обеспечения) миокарда кислородом (стенокардия доставки, обеспечения);
- непостоянно-пороговая стенокардия;
- смешанная стенокардия.

Стенокардия, обусловленная увеличением потребности миокарда в кислороде

Стенокардия, обусловленная увеличением потребности миокарда в кислороде, развивается в условиях, требующих значительно большего обеспечения миокарда кислородом и энергетическими субстратами, но при этом коронарный кровоток фактически остается прежним.

Повышение потребности миокарда в кислороде у больных стенокардией могут вызывать следующие факторы и обстоятельства:

- повышенное выделение нейромедиатора адреналина на окончаниях адренергических нервов при возбуждении симпатической нервной системы под влиянием психо-эмоционального и физического напряжения, душевного волнения, гнева, при этом развивается тахикардия;
- прием пищи, особенно переедание и употребление продуктов, вызывающих метеоризм;
- половой акт, сопровождающийся эмоциональной и физической перегрузкой, активацией сердечно-сосудистой системы;
- тахикардия любого генеза (при лихорадке, тиреотоксикозе, волнениях, физических нагрузках и под влиянием других причин);

- гипогликемия;
- холод, вдыхание морозного воздуха.

Указанные факторы вызывают значительное увеличение потребностей миокарда в кислороде, в то же время коронарный кровоток в связи с поражением атеросклеротическим процессом коронарных артерий остается фиксированным, или если даже увеличивается, то очень незначительно. В результате такого несоответствия развивается стенокардия.

Стенокардия, обусловленная транзиторным уменьшением обеспечения миокарда кислородом

Стенокардия, обусловленная транзиторным уменьшением обеспечения миокарда кислородом развивается при преходящем снижении коронарного кровотока. Gersh и соавт. (2001) указывают, что не только нестабильная, но и стабильная стенокардия могут быть обусловлены так называемым «динамическим стенозом», т.е. увеличением степени стеноза коронарной артерии, обусловленного атеросклеротическим процессом, «наслоением» дополнительного коронароспазма. Стенка коронарной артерии богато иннервирована, и многочисленные стимулы могут изменять ее тонус. Как правило, в развитии «динамического коронарного стеноза» играют значительную роль два обстоятельства: выделение тромбоцитами вазоконстрикторов тромбоксана A_2 и серотонина и повреждение эндотелия при атеросклерозе коронарных артерий. В результате нарушается продукция вазодилатирующих веществ, усиливается синтез эндотелина и развивается вазоконстрикторная реакция в ответ на физическую нагрузку и другие стимулы. В ряде случаев при хронической стабильной стенокардии может развиваться констрикция сосуда дистальнее стеноза за счет изменения тонуса перистенотической гладкой мускулатуры коронарной артерии.

Степень стенозирования коронарных артерий атеросклеротическим процессом у больных со стенокардией, как и подверженность их спазмированию, различны. В типичных случаях стабильной стенокардии степень фиксированной коронарной обструкции такова, что коронарный кровоток обеспечивает только определенный уровень потребностей миокарда в кислороде, и при дальнейшем возрастании этой потребности при физических нагрузках коронарный кровоток становится неадекватным. Эпизоды преходящей вазоконстрикции коронарных артерий, разумеется, усугубляют неадекватность коронарного кровотока, дополнительно ограничивая его.

Особую роль играет коронароспазм в развитии спонтанной стенокардии (см. далее соответствующий раздел).

Непостоянно-пороговая стенокардия

У больных стабильной стенокардией напряжения существует своеобразный порог стенокардии, т.е. тот уровень физической активности, который необходим для развития приступа боли в области сердца. Как правило, этот порог определенное время остается постоянным, и

больные обычно всегда знают ту степень физической нагрузки, при которой возникает ангинозный приступ.

Непостоянно-пороговая стенокардия характеризуется выраженной вариабельностью (изменчивостью порога). Болевые приступы могут возникать в различное время суток, даже при стабильном, характерном для данного больного уровне физической активности. Вариабельность порога стенокардии чаще всего объясняется присоединением вазоконстрикции (которая, конечно, вариабельна) к фиксированной (постоянной) коронарной обструкции, обусловленной атеросклеротическим процессом. Больные непостоянно-пороговой стенокардией могут иметь в течение недели «хорошие дни», когда они способны перенести значительную, по их мнению, физическую нагрузку, и «плохие» дни, когда обычная (привычная) для них физическая нагрузка (а иногда даже значительно меньшая), вызывает приступ стенокардии.

Нередко и в течение дня могут быть «хорошие» и «плохие» часы по аналогии с «плохими» и «хорошими» днями. Вариабельность порога стенокардии может иметь своеобразный циркадный ритм и чаще наблюдается утром.

Непостоянно-пороговая стенокардия часто провоцируется холодом, психо-эмоциональными стрессовыми ситуациями (эти факторы провоцируют коронароспазм), внезапным повышением артериального давления (при этом растет периферическое сопротивление, и возрастает потребность миокарда в кислороде), едой, особенно при употреблении сразу большого количества пищи.

Смешанная стенокардия

Термин «смешанная стенокардия» предложен Maseri и соавт. в 1985 г. для обозначения формы заболевания, которая занимает промежуточное положение между стенокардией с фиксированным (постоянным) порогом и непостоянно-пороговой стенокардией. В происхождении смешанной стенокардии имеет значение как увеличение потребности миокарда в кислороде, так и снижение коронарного кровотока (уменьшение обеспечения миокарда кислородом).

Выделение указанных патогенетических вариантов стенокардии имеет определенное значение для выбора соответствующего метода лечения больных. При стенокардии, обусловленной уменьшением доставки крови и, следовательно, кислорода к миокарду (стенокардия «доставки»), наиболее целесообразно применение коронарных вазодилататоров — нитратов и антагонистов кальция. При стенокардии, развивающейся вследствие повышения потребности миокарда в кислороде (стенокардия «потребления»), необходимо в качестве основных антиангинальных препаратов применять β -адреноблокаторы, обладающие способностью снижать потребность миокарда в кислороде.

При смешанной стенокардии (это наиболее частый патогенетический вариант) лечение проводится и коронарными вазодилататорами

(антагонистами кальция, нитратами) и препаратами, понижающими потребность миокарда в кислороде (β -адреноблокаторами).

При стенокардии, независимо от ее патогенетического типа, в миокарде происходят однотипные метаболические нарушения. Ишемия миокарда характеризуется, прежде всего, энергетическим дефицитом, уменьшением содержания в нем креатинфосфата, АТФ (при развитии гипоксии уже через 1 мин содержание в миокарде креатинфосфата уменьшается на 90%, АТФ — на 30%). Нарушение энергетического метаболизма в миокарде сопровождается нарушением его сократительной функции — в первую очередь страдает диастолическое расслабление миокарда, далее включается также систолическая дисфункция.

Нарушение энергетического метаболизма в миокарде при его ишемии обуславливает также изменение течения электрических процессов на мембранах **миокардиальных** волокон, что, в свою очередь, приводит к нарушению реполяризации миокарда, в связи с чем появляются характерные для ишемии миокарда изменения ЭКГ: смещение интервала ST и инверсия зубца T, иногда аритмии сердца вплоть до опасной для жизни электрической нестабильности миокарда (фибрилляция или трепетание желудочков).

Завершением указанных метаболических нарушений при ишемии миокарда являются типичная **загрудинная боль** (стенокардия) или ее эквиваленты. Указанная последовательность событий при стенокардии образно названа **«ишемическим каскадом»** (Di Carli и соавт., 1995) (рис. 29).



Рис. 29. Механизм развития стенокардии («ишемический каскад»).

Механизм развития боли

Боль является основным клиническим симптомом стенокардии, однако, несмотря на огромную значимость этого признака механизм возникновения боли полностью пока не расшифрован. Боль при стенокардии является висцеральной, т.е. она возникает в связи с раздражением хемо- и механорецепторов миокарда и проводящих путей вегетативной нервной системы. Механизм появления боли в области сердца принято объяснять следующим образом.

На ранних этапах гипоксии и ишемии миокарда значительно уменьшается содержание калия в кардиомиоцитах в связи с выходом его из клетки в межклеточное пространство. Кроме того, в миокарде начинает преобладать анаэробный гликолиз, вследствие чего накапливаются молочная кислота, водородные ионы, развивается ацидоз. Эти процессы сопровождаются накоплением в миокарде таких биологически активных веществ, как аденозин, брадикинин, гистамин, серотонин, нейропептид Р. Эти вещества вызывают раздражение рецепторов миокарда и окончаний симпатического и блуждающего нервов. Предполагается, что раздражение симпатического нерва имеет гораздо большее значение в происхождении боли, чем блуждающий нерв. Импульсы от чувствительных окончаний внутрисердечных симпатических нервов достигают сердечного сплетения и затем передаются к симпатическим ганглиям, расположенным на уровне С7—Th4. Далее импульсы передаются в гипоталамус и кору головного мозга — основные высшие центры, активация которых вызывает ощущение боли. Считается, что нейропептид Р значительно облегчает передачу боли в высшие воспринимающие центры. Отраженная в сознании висцеральная боль имеет характерные особенности. Она сопровождается тягостными ощущениями, чувством приближающейся смерти, «сердечной тоски», иногда тошнотой и даже рвотой.

Существует точка зрения, согласно которой одной из причин боли при стенокардии может быть механическое растяжение коронарной артерии.

Интенсивность боли зависит также от количества вырабатываемых в головном мозге опиатоподобных соединений — энкефалинов, эндорфинов.

Классификация стенокардии

Принято выделять следующие клинические формы стенокардии:

1. Стенокардия напряжения

1.1. Впервые возникшая

1.2. Стабильная с указанием функционального класса (I—II—III—IV)

1.3. Прогрессирующая

2. Спонтанная стенокардия

Примечание: выделяют также нестабильную стенокардию, которая включает следующие из перечисленных в классификации форм — впервые возникшую, прогрессирующую и спонтанную стенокардию (см. раздел «Нестабильная стенокардия»).

Стенокардия напряжения

Стенокардия напряжения — клиническая форма стенокардии, характеризующаяся преходящими приступами боли или ощущением дискомфорта в области сердца, которые вызываются физической или эмоциональной нагрузкой или другими факторами, ведущими к повышению метаболических потребностей миокарда (повышение артериального давления, тахикардия).

Стенокардия напряжения является наиболее распространенной формой стенокардии, она бывает впервые возникающая, стабильная и прогрессирующая.

Стенокардия напряжения, впервые возникшая

К впервые возникшей стенокардии относится стенокардия, продолжающаяся до 1 месяца с момента появления. Клиническая симптоматика впервые возникшей стенокардии напряжения аналогична описанной далее симптоматике стабильной стенокардии, но в отличие от нее, очень полиморфна по своему течению и прогнозу. Впервые возникшая стенокардия напряжения может перейти в стабильную, принять прогрессирующее течение и даже эволюционировать в инфаркт миокарда, в ряде случаев может наблюдаться регресс клинической симптоматики. Учитывая такую вариабельность течения впервые возникшей стенокардии напряжения, предложено относить ее к нестабильной стенокардии до того момента, когда наступает ее стабилизация. Однако при оформлении диагноза следует писать «впервые возникшая стенокардия», указав в скобках дату первого появления болевого приступа. Этот диагноз сохраняется на протяжении 1 месяца. В последующем оценивается клиническое течение стенокардии, и выставляется диагноз стабильной или прогрессирующей стенокардии.

Стабильная стенокардия напряжения

Стабильная стенокардия напряжения — это стенокардия, существующая более 1 месяца и характеризующаяся стереотипными приступами боли или дискомфорта в области сердца в ответ на одну и ту же нагрузку.

Клиническая картина стабильной стенокардии напряжения

Самым важным и частым клиническим признаком стабильной стенокардии напряжения является боль в грудной клетке. Тщательный кропотливый сбор анамнеза и детальная характеристика боли и других ощущений в области сердца являются своеобразными ключами диагностики этой формы ИБС.

Для стенокардии характерно появление приступа загрудинной боли на высоте физической или эмоциональной нагрузки и прекращение боли через 1–2 мин после прекращения или уменьшения нагрузки.

Характеристика боли

Чаще всего боль носит сжимающий, давящий характер и, как было сказано, возникает приступообразно. Однако многие пациенты описывают боль как режущую, прокалывающую насквозь грудную клетку, жгучую, «стреляющую», «дергающую», «жалящую». Возможны и другие описания. Все же еще раз следует подчеркнуть, что в типичных случаях боль является сжимающей или давящей.

Локализация и иррадиация боли

Наиболее типична загрудинная локализация боли. В большинстве случаев боль начинается внутри грудной клетки, в области верхней части грудины, а затем распространяется на всю область сердца. Реже боль начинается слева, около грудины, возможна локализация боли в области эпигастрия. Некоторые кардиологи полагают, что эпигастральная боль чаще бывает при локализации зоны ишемии миокарда в области задней стенки левого желудочка.

Для стенокардии характерна иррадиация боли в левое плечо, левую руку (ульнарную часть кисти, область мизинца), левую лопатку, возможна иррадиация в шейную область, нижнюю челюсть и зубы, редко — в правое плечо, правую лопатку и даже в поясничную область. Зона иррадиации боли в определенной мере зависит от тяжести приступа стенокардии: чем он тяжелее, тем область иррадиации обширнее, вместе с тем, такая закономерность наблюдается не всегда.

Необходимо помнить, что в некоторых случаях боль при стенокардии может локализоваться не за грудиной, а только или преимущественно в атипичной зоне, например, только в местах иррадиации или в правой половине грудной клетки. Следует правильно оценивать атипично локализованную боль. Если она возникает на высоте нагрузки, проходит в покое, после приема нитроглицерина — необходимо предполагать стенокардию и для верификации диагноза проводить соответствующее инструментальное обследование (см. далее).

Для практического врача большое значение имеет *классификация стенокардии по Тетельбауму*. В зависимости от локализации боли различают следующие формы:

- загрудинно-болевая;
- прекордиальная;
- леволопаточная;
- леворучная;
- верхнепозвоночная;
- нижнечелюстная;
- ушная;
- гортанно-глоточная;
- абдоминальная.

Интенсивность боли

Боль при стенокардии достаточно интенсивна, однако не достигает такой силы, как при инфаркте миокарда. Следует заметить, что интенсивность боли бывает различной у каждого больного, что может объясняться различным порогом болевой чувствительности, количеством продуцируемых эндогенных опиатоподобных соединений (эндорфинов, энкефалинов), обладающих обезболивающим эффектом. Существуют также безболевые формы ИБС (см. раздел «Безболевая ишемия миокарда»).

Факторы, вызывающие и провоцирующие приступ стенокардии

Основными факторами, вызывающими приступы стенокардии, являются физическая и эмоциональная нагрузка, повышение артериального давления и тахикардия (независимо от вызывающей ее причины). Связь появления стенокардии с физической нагрузкой и ее исчезновение после прекращения нагрузки — важнейший диагностический признак стенокардии напряжения. Объем и интенсивность физической нагрузки, вызывающей приступ стенокардии, различны у каждого больного и зависят от тяжести течения заболевания, выраженности обструкции коронарных артерий. Это получило отражение в функциональной классификации стенокардии Канадского общества кардиологов (см. далее). Чем тяжелее стенокардия, тем меньшую физическую нагрузку может выполнить пациент. При тяжелом течении стенокардии даже прием пищи, бритье, другие небольшие нагрузки вызывают появление **загрудинной боли**.

Характернейшим признаком стенокардии напряжения является появление боли за грудиной во время ходьбы. Эта боль вынуждает больного периодически останавливаться, т.к. во время паузы боль исчезает, после чего больной снова продолжает путь, пока не появится очередной приступ боли (*claudicatio cordis intermittens* — синдром «перемещающейся хромоты сердца»).

При нетяжелом течении стенокардии боль в области сердца может появляться только при интенсивных физических нагрузках.

В некоторых случаях больные испытывают выраженный дискомфорт в области сердца и даже **загрудинную** боль преимущественно утром, когда собираются на работу (во время бритья, душа, поспешного утреннего приема пищи), однако в течение дня, во время работы, приступы стенокардии могут не повторяться или быть слабо выраженными.

Приблизительно у 10% больных стенокардией наблюдается своеобразный «феномен **расхаживания**» или «перешагивания» боли. Он заключается в том, что, несмотря на появление загрудинной боли во время ходьбы или физической работы больной продолжает нагрузку, и при этом боль затихает или даже полностью исчезает (без приема нитроглицерина). В настоящее время этот феномен рассматривается как «**ишемическое прекондиционирование**» — адаптационный механизм, сочетающий прерывистую ишемию с последующим восстановлением функций миокарда и даже повышением его устойчивости к повреждающему действию ишемии (подробнее об **ишемическом прекондиционировании** см. в разделе «Патогенез ИБО»).

Стабильная стенокардия напряжения, как указывалось в ее определении, характеризуется стереотипностью появления боли в ответ на одну и ту же физическую нагрузку. Однако и при стабильной стенокардии в течение дня может меняться порог возникновения стенокардии (см. раздел «Непостоянно-пороговая стенокардия»).

Это во многом зависит от эмоционального состояния больного и объясняется периодическим наслаиванием коронарospазма (динамической обструкции) на фиксированную органическую коронарную обструкцию. Изменение порога стенокардии может проявляться изменением толерантности к физической нагрузке в течение дня, недели. Например, утром по дороге на работу больной останавливается через каждые 300 м, а возвращаясь днем домой, проходит весь путь от места работы до дома без приступов боли в области сердца и без остановок. Иногда толерантность к нагрузкам значительно меняется в различные дни недели («плохие» и «хорошие» дни для больного стенокардией).

Таким образом, связь боли с физической нагрузкой — важнейшая особенность стенокардии напряжения. Если **загрудинная** боль возникает в состоянии покоя, необходимо предположить возможность спонтанной стенокардии.

У многих больных стенокардия напряжения может вызываться значительными эмоциональными нагрузками, психо-эмоциональными стрессовыми ситуациями, что обусловлено активацией симпатoadrenalовой системы и значительным повышением потребности миокарда в кислороде. Этот же механизм лежит в основе развития стенокардии при тахикардии любого генеза и внезапном повышении артериального давления. В последнем случае большую роль играет повышение периферического сопротивления, что также увеличивает потребности миокарда в кислороде.

Существуют также факторы, провоцирующие приступ стенокардии. Одним из таких факторов является воздействие холода (общее или локальное). Известно, что одна и та же нагрузка, легко переносимая в хорошую погоду, при морозной погоде вызывает приступ стенокардии. Провоцирующий стенокардию эффект холода объясняется рефлекторной системной вазоконстрикцией (в том числе и спазмом коронарных артерий), повышением артериального давления и потребности миокарда в кислороде.

Приступы стенокардии могут провоцироваться приемом пищи, особенно обильной и вызывающей метеоризм. Под влиянием приема пищи уменьшается переносимость физических нагрузок.

Провоцирующим фактором может быть также половой акт, сочетающий большую физическую и эмоциональную нагрузку и сопровождающийся повышением артериального давления и тахикардией. Все эти факторы значительно повышают потребность миокарда в кислороде.

Курение (особенно выкуривание большого количества сигарет) является не только фактором риска развития ИБС, но может провоцировать появление приступа стенокардии. Иногда появлению приступа стенокардии может способствовать обострение сопутствующих заболеваний системы органов пищеварения (язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, заболеваний **желчевыводящих** путей, хронического панкреатита и др.). С этими же заболеваниями

необходимо проводить дифференциальную диагностику стенокардии (см. далее раздел «Дифференциальная диагностика стенокардии»).

Провоцирует приступ стенокардии прием кокаина (кокаин вызывает тахикардию, повышает артериальное давление, вызывает спазм и даже тромбоз коронарных артерий).

Продолжительность приступа стенокардии

Продолжительность ангинозного приступа, как правило, больше 1 мин, но меньше 15–20 мин, чаще всего приступ стенокардии длится 2–5 мин. Боль в течение нескольких секунд (меньше 1 мин) не характерна для стенокардии и обычно не имеет коронарного происхождения. Затяжная многочасовая боль в области сердца также не свойственна стенокардии и может быть обусловлена инфарктом миокарда, перикардитом или какими-либо другими заболеваниями.

А. В. Виноградов считает весьма характерной особенностью боли при стенокардии ее постепенное нарастание в виде следующих друг за другом и все усиливающихся приступов жжения и сжатия. После достижения кульминации боль исчезает. Длительность нарастания боли превышает длительность исчезновения.

Факторы, способствующие уменьшению и прекращению боли в области сердца

Характерной особенностью стенокардии является уменьшение, и затем полное исчезновение боли в области сердца через 30 с–5 мин после приема нитроглицерина под язык, а также после прекращения нагрузки. Поэтому больные при появлении стенокардии останавливаются и прекращают все другие виды физической деятельности. При чем, чем быстрее больной прекратит нагрузку и примет под язык нитроглицерин, тем короче будет приступ стенокардии, и тем быстрее и легче он купируется.

Эмоциональный статус и поведение больного во время приступа стенокардии

Во время ангинозного приступа больной обычно замирает, останавливается, занимает вынужденное положение, боится шелохнуться, старается не двигаться, иногда испытывает чувство страха смерти. Некоторые больные могут кричать и плакать во время приступа стенокардии, однако чаще это наблюдается при инфаркте миокарда.

Приступ стенокардии может сопровождаться признаками вегетативной дисфункции: учащением дыхания, ощущением выраженной сухости во рту, частыми позывами на мочеиспускание, потливостью, бледностью кожи, иногда расширением зрачков, повышением артериального давления.

После приступа стенокардии, особенно если он был значительно выраженным, может некоторое время сохраняться ощущение разбитости, усталости, слабости.

Атипичные проявления и эквиваленты стенокардии напряжения

Атипичные проявления стенокардии — это, прежде всего, атипичная локализация боли, причем, иногда боль бывает только в атипичных местах и отсутствует или очень незначительно выражена в **загрудинной области** (см. выше). Атипичная локализация боли значительно затрудняет диагностику стенокардии.

В ряде случаев отсутствует типичный для стенокардии болевой синдром, и стенокардия напряжения проявляется эквивалентами. Такими эквивалентами могут быть наступающая при физической нагрузке внезапная резко выраженная слабость, сильное головокружение, обморочное состояние. У некоторых больных стенокардия напряжения может проявляться лишь изжогой, возникающей при ходьбе и **исчезающей**, как только больной остановится. Иногда эквивалентом стенокардии напряжения бывает внезапное появление мышечной слабости в левой руке, **ощущение** внезапного онемения в области IV-V пальцев левой руки, возникающие обычно при ходьбе, физической нагрузке. Иногда больные связывают ощущения в левой руке, например, с неудобным положением руки или с тем, что приходится нести в левой руке тяжелую сумку и т.д. Однако в ряде **случаев** в дальнейшем появление слабости и онемения в левой руке начинают совпадать с болями в области сердца. Надо также подчеркнуть, что у некоторых больных стенокардия напряжения проявляется не **загрудинными** болями, а ощущением дискомфорта в груди, которое больные не всегда могут даже четко охарактеризовать и описать. Эквивалентом стенокардии может быть приступообразная одышка, возникающая при физической нагрузке. Этот эквивалент приобретает особое значение при отсутствии очевидных признаков сердечной недостаточности.

Атипичность болевого синдрома и возможность проявления стенокардии напряжения в виде эквивалентов создает нередко большие трудности в распознавании этой формы ИБС. Для правильной интерпретации таких форм проявления стенокардии необходимо учитывать связь с физической нагрузкой и проводить инструментальные исследования для верификации диагноза стенокардии (см. далее). В. С. Моисеев, А. В. Сумароков (2001) выделяют три варианта атипичной **стенокардии**. боли с «атипичной» локализацией, сомнительная стенокардия (ее не удастся дифференцировать от кардиалгии на основании расспроса), «затяжная» стенокардия (может быть проявлением нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда).

Данные физикального исследования больных со стенокардией напряжения

При *осмотре больного* во время приступа стенокардии можно видеть испуганное выражение лица, расширенные зрачки, «испарину» в области лба, несколько учащенное дыхание, бледность кожи. Осмотр больного позволяет также выявить факторы риска атеросклероза и

ишемической болезни (избыточная масса тела, особенно абдоминальный тип ожирения; признаки раннего старения — седина, облысение, несоответствие внешнего вида и возраста; выраженная извитость сосудов в височных областях; **ксантелазмы**; ксантомы; отложения липидов вокруг радужной оболочки в виде серовато-беловатой каймы — *arcus senilis*). Ксантелазмы располагаются в области век и представляют собой внутриклеточные отложения липидов в виде желтых пятен. Ксантелазмы обычно сопутствуют высокому уровню в крови триглицеридов и низкому содержанию липопротеинов высокой плотности (**антиатерогенных липопротеинов**). Ксантелазмы являются строгим маркером **дислипидемии** и часто сочетаются с семейным анамнезом ИБС.

У многих больных со стенокардией обнаруживается диагональная складка в области мочки уха. Нередко обнаруживается корреляция между наличием ИБС и диагональной складкой. Односторонняя диагональная складка в области мочки уха более характерна для молодых больных ИБС, двусторонняя — для более пожилых. Исследования, выполненные *Migis* и соавт. в 1998 г. показали, что наличие диагональной складки в области мочки уха увеличивает риск развития инфаркта миокарда в 1.37 раза; риск также увеличивается при наличии «волосатости» в области груди и облысения. При осмотре больных можно выявить *признак Левина*: если спросить больного о локализации боли, он приложит кулак или несколько пальцев к области грудины.

Физикальное исследование сердечно-сосудистой системы

Во время приступа стенокардии отмечается учащение пульса и нередко повышается артериальное давление, возможно появление аритмии. Следует учесть, что у многих больных артериальная гипертензия могла иметь место и до появления стенокардии, и дополнительное повышение артериального давления может провоцировать стенокардию. Границы сердца при перкуссии, как правило, существенно не изменены. Может отмечаться смещение левой границы сердца. У большинства больных обнаруживается увеличение зоны сосудистой тупости во **II-м** межреберье за счет расширения аорты в связи с ее атеросклерозом. При аускультации сердца можно констатировать приглушение тонов сердца, негромкий систолический шум в области верхушки, а также во **II-м** межреберье справа (в связи с атеросклерозом аорты). *Gibbons* и соавт. (1999) обращают внимание на то, что во время приступа стенокардии можно прослушать трехчленный ритм сердца — ритм галопа в области верхушки и акцент II тона на легочной артерии, что является отражением преходящей дисфункции левого желудочка. Этим же объясняется и значительное ослабление I тона. Во время приступа стенокардии можно прослушать также расщепление II тона, что связано с увеличением продолжительности периода сокращения левого желудочка с последующим запаздыванием закрытия аортального клапана. Могут выслушиваться также **транзиторные** III и IV тоны, и этот **аускультативный** феномен свидетельствует об

ишемии миокарда (при **отсутствии** других сердечно-сосудистых заболеваний), особенно у больных со стенокардией покоя.

У некоторых больных во время приступа стенокардии выслушивается в области верхушки сердца систолическое «кошачье мурлыканье», что обусловлено транзиторной ишемией миокарда и связанной с ней дисфункцией папиллярных мышц. Длительно сохраняющееся «кошачье мурлыканье» может быть обусловлено инфарктом миокарда.

У некоторых больных стенокардией может прослушиваться систолический щелчок, что связано с пролапсом митрального клапана.

Представляет интерес и такой признак, как уменьшение болевых ощущений при стенокардии после осторожного массажа каротидного синуса или при выполнении пробы Вальсальвы (Schlant, Alexander, 1995).

Функциональная классификация стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества

Классификация была предложена в 1976 г. и затем была дополнена сведениями о толерантности к физическим нагрузкам по данным велоэргометрического тестирования, полученным в ВКНЦ РАМН.

Классификация имеет огромное значение, так как позволяет оценить степень тяжести стенокардии напряжения. Согласно Канадской классификации, различают 4 класса стабильной стенокардии напряжения (в модификации ВКНЦ РАМН).

И класс. Повседневная, привычная физическая нагрузка, такая, как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает приступа стенокардии. Приступ стенокардии развивается в результате интенсивной или быстрой, или длительной нагрузки. Толерантность к стандартизированной велоэргометрической пробе высокая: величина мощности освоенной нагрузки (W) не менее 750 кгм/мин (125 Вт); двойное произведение (ДП), отражающее потребность в кислороде.

(ДП = ЧСС $\times$ АД сист./100), не менее 278.

II класс. Небольшое ограничение повседневной деятельности, обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при ходьбе по ровному месту в среднем темпе (80–100 шагов в 1 мин) на расстояние более 500 м, при подъеме по лестнице более, чем на 1 этаж. Вероятность возникновения приступа стенокардии увеличивается при эмоциональном возбуждении, физической нагрузке, после еды, в холодную или ветреную погоду, или в течение нескольких часов после пробуждения.

$W = 450\text{--}600$ кгм/мин (75–100 Вт)

ДП = 216–277.

III класс. Значительное ограничение обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровному месту на расстояние 100–500 м, при подъеме на один этаж.

$W = 300$ кгм/мин (50 Вт)

ДП = 151–215.

IV класс. Минимальная бытовая и эмоциональная нагрузка вызывает приступы стенокардии, больные не способны выполнить любую физическую нагрузку без ангинозного приступа. Стенокардия возникает при ходьбе по ровному месту на расстояние менее 100м. Характерно появление приступов стенокардии в покое (*Stenocardia decubitus*), а также во время сна, при переходе в горизонтальное положение. Приступы стенокардии в покое, так же как и приступы напряжения, обусловлены повышением потребности миокарда в кислороде (повышение артериального давления, тахикардия, увеличение венозного притока крови к сердцу при переходе в горизонтальное положение), редкие приступы стенокардии покоя не являются обязательным критерием IV класса.

W = 150 кгм/мин (25 Вт)

ДП = 150.

Следует подчеркнуть, что у больных с IV функциональным классом стенокардии нередко наблюдается ангинозная боль в покое. Использование современных методов изучения кардиогемодинамики выявило относительность этого «покоя». Установлено, что перед болевым приступом, возникающим в состоянии покоя, наблюдаются повышение артериального давления, учащение сердцебиений, что, разумеется, способствует повышению потребностей миокарда в кислороде. Иногда это обусловлено эмоциональными факторами, создающими повышенную нагрузку на миокард и требующими увеличения коронарного кровотока, несмотря на состояние физического покоя. Усиление работы сердца (повышение артериального давления, учащение сердцебиений) может регистрироваться даже во время сна и обуславливать появление приступа стенокардии во сне. В ряде случаев усиление работы сердца во время сна объясняется сновидениями (выполнение во сне большой физической нагрузки, например, приходится убежать от преследователей и т.п.).

Чаще всего приступ стенокардии возникает в фазе быстрого сна (фаза В). Именно во время этой фазы сна (фазы физиологического пробуждения) наблюдаются быстрые движения глазных яблок, учащаются пульс, дыхание, увеличивается артериальное давление — все эти факторы увеличивают потребность миокарда в кислороде и приводят к развитию ишемии.

Таким образом, можно считать, что стенокардия, возникающая в покое вследствие указанных патогенетических особенностей, фактически является стенокардией напряжения, однако у таких больных очень низкий порог возникновения стенокардии. Конечно, этот вариант стенокардии возникает у пациентов с выраженным стенозирующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий, при этом резервы коронарного кровотока практически исчерпаны, и возникает резко выраженное несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и доставкой крови и кислорода к миокарду.

Стенокардию покоя, возникающую у больных с IV функциональным классом, необходимо дифференцировать со спонтанной

стенокардией, тем более, что и та, и другая формы стенокардии могут развиваться в ранние утренние часы.

Дифференциальная диагностика представлена в разделе «Спонтанная стенокардия».

Оценка вероятности развития ИБС и тяжелого течения ИБС

Тщательный анализ данных анамнеза и физикального исследования даже без результатов инструментальных методов (ЭКГ и других), позволяет оценить степень вероятности развития стенокардии у данного пациента.

Возможность предсказания вероятности ИБС на основании данных анамнеза и физикального исследования была впервые обоснована исследованиями Diamond и Forrester в 1979 г. и подтверждена в дальнейшем Duke и Stanford. Эти авторы доказали, что оценить вероятность развития стенокардии можно на основании оценки типа боли в груди, а также на основании пола и возраста больного. Полученные результаты подтверждались данными коронарографии. В дальнейшем было показано, что наряду с такими предикторами риска развития стенокардии, как тип боли, пол, возраст, имеют значение и другие клинические характеристики, усиливающие значение вышеперечисленных предикторов:

- курение ($1\frac{1}{2}$ пачки и более в день на протяжении 5 лет);
- ЭКГ признаки (зубец Q или изменения интервала ST);
- гиперлипидемия (уровень холестерина в крови 6.2 ммоль/л);
- сахарный диабет.

Из этих дополнительных факторов наибольшее влияние на риск развития стенокардии оказывает сахарный диабет.

В табл. 30 представлена вероятность развития ИБС в зависимости от возраста и пола (объединенные данные Diamond, Forrester и Coronary Artery Surgery Study, 1979, 1981).

В табл. 31 приведена вероятность ИБС в зависимости от возраста, пола, типа боли в груди с учетом наличия или отсутствия других факторов риска (Duke, 1993).

Анамнез и физикальное обследование больных позволяют также предсказать возможность тяжелого течения ИБС (трехсосудистое поражение, стеноз левой коронарной артерии).

Hubbard и соавт. в 1993 г. определили 5 клинических параметров, которые являются независимыми предикторами тяжелой ИБС: возраст, типичная стенокардия, диабет, мужской пол, предшествующий инфаркт миокарда (в анамнезе или на ЭКГ), и предложили объединенный график оценки вероятности тяжелой ИБС (рис. 30).

Применение специальных инструментальных методов исследования

Ранняя и своевременная диагностика ИБС имеет большое клиническое и социальное значение. Стенокардия напряжения с четкой клинической симптоматикой (т.е. со всеми классическими типичными

Табл. 30. *Предтестовая вероятность ИБС в зависимости от возраста и пола с учетом характера боли в грудной клетке*

Возраст, годы	Неангинальная боль в груди		Атипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	м	ж	м	ж	м	ж
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Примечания:

1. Каждый показатель отражает процент пациентов с прогностически значимой ИБС (стенокардией), подтвержденный коронарографией.

2. Тип боли в грудной клетке оценивается в соответствии с критериями Diamond и соавт. (J. Am. Coll. Cardiol., 1983; 1:444-455).

а) Типичная стенокардия (доказанная) — дискомфорт за грудиной типичного характера и длительности, провоцируемый физической или эмоциональной нагрузкой и облегчающийся в покое или после приема нитроглицерина;

б) Атипичная стенокардия (вероятная):

наличие 2-х из указанных выше **характеристик**.

в) Неангинальная боль в груди:

наличие только одной из указанных выше характеристик или их отсутствия.

Табл. 31. *Вероятность развития стенокардии в зависимости от возраста, пола, типа боли в грудной клетке и других факторов риска*

Возраст, годы	Неангинальная боль в груди		Атипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	м	ж	м	ж	м	ж
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	45-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

Примечания:

1. Каждый показатель отражает процент пациентов со значимой ИБС, подтвержденной при коронарографии.

2. Вторая цифра отражает вероятность развития ИБС (стенокардии) у пациентов с такими факторами риска, как курение, диабет, гиперлипидемия; первая цифра отражает вероятность развития ИБС у пациентов без названных факторов риска.

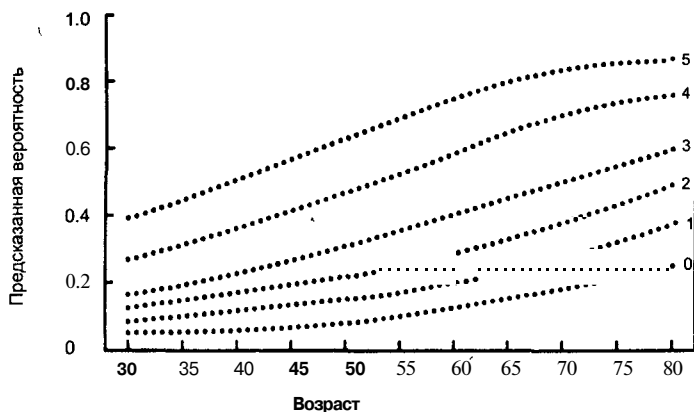


Рис. 30. Вероятность тяжелой ИБС (трехсосудистое поражение или стеноз ствола), основанная на 5 клинических параметрах.

Примечание: каждая кривая отражает вероятность тяжелой ИБС в зависимости от возраста и количества независимых предикторов тяжелой ИБС (возраст, типичная стенокардия, мужской пол, сахарный диабет, предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе или по данным ЭКГ).

Кривая 0 — отражает вероятность тяжелой степени ИБС в зависимости от возраста;

Кривая 1 — вероятность тяжелой степени ИБС в зависимости от возраста и еще одного фактора риска;

Кривая 2 — вероятность тяжелой степени ИБС в зависимости от возраста и двух факторов риска, и соответственно, трех, четырех, пяти факторов риска.

Пример пользования графиком: вероятность тяжелой степени ИБС у пациента в возрасте 50 лет, страдающего сахарным диабетом, типичной стенокардией и анамнестическими и ЭКГ-признаками предшествующего инфаркта миокарда, т.е. со всеми 5 факторами риска (5-я кривая) составляет 0.6 (60%).

характеристиками болевого синдрома) может быть заподозрена сравнительно легко. Однако предположительный диагноз стенокардии необходимо верифицировать.

Для диагностики ишемии миокарда, в том числе стенокардии напряжения, используются следующие методики:

- регистрация ЭКГ во время Приступа;
- регистрация ЭКГ в покое;
- нагрузочные ЭКГ-тесты (ВЭМ, тредмил-тест, ЧПЭС);
- стресс-эхокардиография;
- холтеровское ЭКГ-мониторирование;
- сцинтиграфия миокарда;
- изотопная вентрикулография;
- позитронно-эмиссионная томография;

- магнитно-резонансная томография;
- коронарная ангиография.

При выборе методики исследования учитывают особенности клинической картины ИБС, показания и противопоказания к методике, ее стоимость, а также информативность, чувствительность и специфичность методики.

Чувствительность методики для выявления или верификации ИБС — это процент истинно положительных результатов при наличии ИБС; специфичность — процент истинно отрицательных результатов при отсутствии ИБС.

ЭКГ во время приступа стенокардии

Регистрация ЭКГ во время приступа стенокардии имеет большое диагностическое значение и часто бывает изменена. Однако не всегда удается записать ЭКГ во время стенокардии, потому что приступ боли продолжается недолго, больной прекращает нагрузку, останавливается, принимает нитроглицерин.

Изменения ЭКГ во время приступа стенокардии обусловлены ишемией и повреждением миокарда. Приступ стенокардии сопровождается кратковременным, преходящим снижением кровоснабжения отдельных участков миокарда и, следовательно, временной их гипоксией и нарушением метаболизма. Вследствие этих нарушений изменяются биоэлектрические процессы в миокарде и, прежде всего, реполяризация миокарда, что приводит к изменению полярности, амплитуды и формы зубца Т.

Более выраженные и продолжительные (но обратимые) ишемические изменения приводят к дистрофии миокарда и обозначаются как ишемические повреждения, что отражается на ЭКГ в виде смещения сегмента ST выше или ниже изолинии.

Наиболее характерные изменения наблюдаются в тех ЭКГ-отведениях, положительные электроды которых располагаются непосредственно над зоной ишемии.

Изменения зубца Т зависят от локализации участка ишемии. Как известно, наиболее ранние и выраженные ишемические изменения развиваются в субэндокардиальной зоне. Субэндокардиальная ишемия проявляется высоким остроконечным зубцом Т, основание которого может быть несколько расширенным («высокий коронарный зубец Т»).

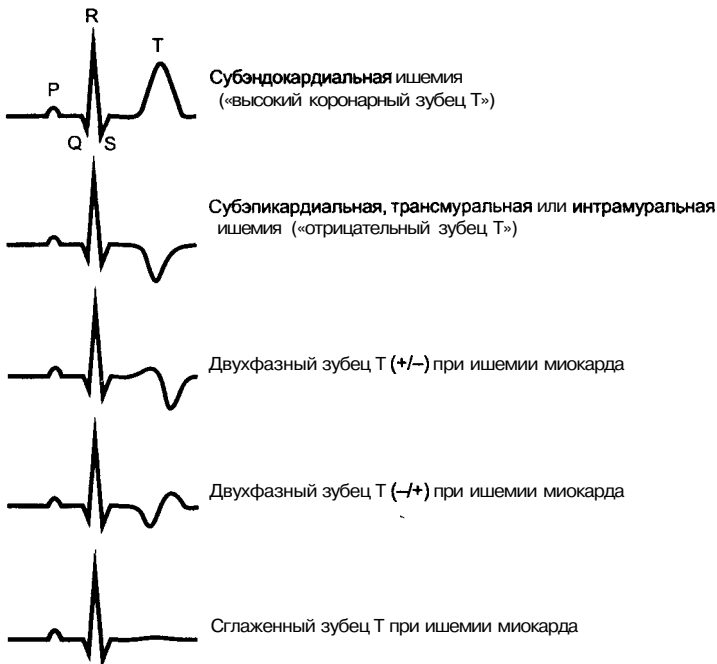
При локализации ишемии в субэпикардиальной зоне, а также при трансмуральной и интрамуральной ишемии появляется отрицательный симметричный зубец Т («отрицательный коронарный зубец Т»). В отведениях, отражающих область сердца, противоположную зоне ишемии, наблюдаются реципрокные изменения.

Во время приступа стенокардии у некоторых больных могут быть сглаженные или двухфазные зубцы с первоначальной положительной или отрицательной фазой (+/- или -/+), они обычно обусловлены изменениями на границе ишемической и интактной зон.

Изменения зубца Т при ишемии миокарда во время приступа стенокардии показаны на рис. 31.

Следует отметить, что наблюдаемые во время приступа стенокардии изменения зубца Т в виде двухфазности или сглаженности, конечно, не являются патогномоничными, они не специфичны и могут быть обусловлены другими факторами, в частности, гипертрофией миокарда. Поэтому придавать диагностическое значение такого рода изменениям зубца Т можно только, если точно известно, что их не было до приступа стенокардии, и после окончания ангинозного приступа они прошли.

Во время приступа стенокардии может наблюдаться ишемическое повреждение миокарда в виде смещения интервала ST по отношению к изолинии. При субэндокардиальном повреждении наблюдается



I, V3, V4 — ишемия передней стенки левого желудочка

V1, V2, V3 — ишемия в **передне-септальной** зоне

I, aVL, V5, V6 — ишемия боковой стенки

aVL — ишемия высоких отделов боковой стенки

V4 — ишемия области верхушки

III, aVF — ишемия в области задней стенки левого желудочка

Рис. 31. Изменения зубца Т при ишемии миокарда.

снижение интервала ST книзу от изолинии на 1 мм или больше, наиболее характерны горизонтальное и косое нисходящее смещение, хотя возможны другие типы смещения (см. рис. 33).

При субэпикардальном повреждении или трансмуральном повреждении отмечается смещение интервала ST вверх от изолинии.

Однако наиболее часто отмечается смещение интервала ST книзу от изолинии, при этом изменения наблюдаются в ЭКГ-отведениях, соответственно отражающих локализацию повреждения (I, V₃, V₄ — в передней стенке левого желудочка; V₁, V₂, V₃ — в переднесептальном отделе; I, aVL, V₅, V₆ — в боковой стенке левого желудочка; aVL — в высоких отделах боковой стенки левого желудочка; V₄ — в области верхушки сердца; III, aVF — в области задней стенки левого желудочка).

Более подробно об оценке типов смещения интервала ST см. далее в разделе «ЭКГ в покое и в межприступном периоде».

В типичных случаях во время приступа стенокардии регистрируются смещение интервала книзу от изолинии и отрицательный зубец T в отведениях, соответствующих очагу ишемии (рис. 32). Указанные

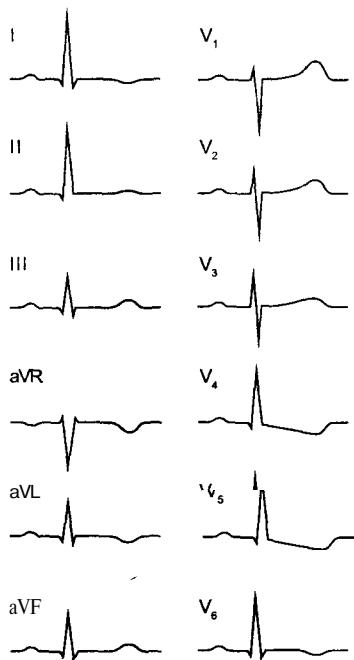


Рис. 32. ЭКГ больного С., 60 лет во время приступа стенокардии.

Ишемия миокарда в области переднебоковых отделов левого желудочка и верхушки сердца. В отведениях V₄, V₅ характерное косонисходящее смещение интервала ST (субэндокардиальное повреждение).

изменения носят преходящий характер и исчезают после купирования приступа или самостоятельного его прекращения.

Следует подчеркнуть, что изменения ЭКГ во время приступа стенокардии могут отсутствовать.

ЭКГ в покое и в межприступном периоде

ЭКГ в покое у больных стабильной стенокардией напряжения остается неизменной у 50% больных. В межприступном периоде (т.е. при отсутствии болей в области сердца) ЭКГ может оставаться нормальной, однако все-таки довольно часто наблюдаются характерные изменения сегмента ST и зубца T. Изменения сегмента ST заключаются в его смещении книзу от изолинии на 1 мм или больше, что обусловлено субэндокардиальным повреждением миокарда в связи со снижением кровообращения.

В. Н. Орлов (1989) различает следующие типы смещений интервала ST книзу от изолинии (рис. 33):

- горизонтальное смещение сегмента ST книзу от изолинии (рис. 33, А);
- косо-нисходящее смещение сегмента ST — по мере удаления от комплекса QRS степень снижения сегмента ST книзу от изолинии постепенно увеличивается (рис. 33, Б);
- смещение сегмента ST книзу от изолинии с дугообразной выпуклостью кверху (рис. 33, В);

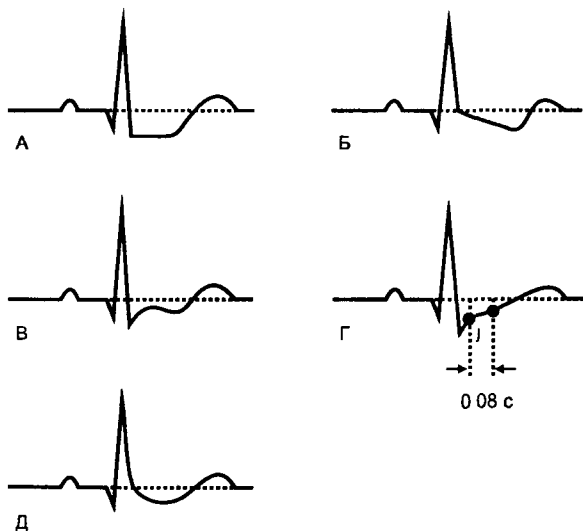


Рис. 33. Типы смещения интервала ST при стенокардии в межприступном периоде.

• **косовосходящее** смещение сегмента ST — депрессия сегмента ST наиболее выражена в начальном его отделе сразу за комплексом QRS, после чего сегмент ST постепенно поднимается к изолинии (рис. 33, Г);

• **корытообразное** смещение интервала ST (рис. 33, Д) — интервал ST имеет дугообразную форму с выпуклостью книзу.

Во всех типах приведенных ЭКГ сегмент ST переходит в двухфазный зубец Т, сглаженный или даже отрицательный.

Косовосходящее смещение интервала ST считается патологическим, если сегмент ST через 0.08 с после своего начала находится ниже изолинии на 1 мм или больше. Обычно время 0.08 с откладывается от **точки j** — места перехода зубца S в интервал ST.

Следует подчеркнуть, что для ИБС наиболее характерными считаются горизонтальное и **косонисходящее** смещение интервала ST книзу от изолинии, причем степень снижения соответствует выраженности **ишемических** изменений в миокарде. Особенно актуально горизонтальное смещение интервала ST.

Горизонтальное смещение интервала ST книзу от изолинии ≥ 1 мм — четкий признак ИБС

Косовосходящее смещение интервала ST может быть и у здоровых людей. Смещение сегмента ST книзу от изолинии с одновременной выпуклостью вверх часто наблюдается при гипертрофии миокарда левого желудочка, и это, конечно, затрудняет диагноз ИБС. Необходимо в этом случае тщательно оценивать клиническую картину заболевания, а также учитывать стабильность или динамичность смещения ST. В пользу ишемической болезни будет свидетельствовать увеличение степени смещения ST после ухудшения состояния, например, в период усиления болей. Кроме того, для ишемической болезни характерно наличие наряду с **косовосходящим** смещением сегмента ST также и отрицательного зубца Т, особенно, если он симметричен и, таким образом, приближается к «коронарному отрицательному зубцу Т».

Надо, однако, заметить, что у **больных** ИБС изменения интервала ST могут быть малодинамичными, длительно сохраняться, но в периоде обострения, усиления или учащения приступов стенокардии значительно более выраженными.

При стенокардии напряжения, даже во **внеприступном** периоде, особенно при III–IV функциональных классах, могут быть изменения со стороны зубца Т как отражение хронической ишемии миокарда. Наиболее специфичным является отрицательный, симметричный коронарный зубец Т (см. рис. 31) в отведении, соответствующем зоне ишемии. Как указывалось ранее, такой зубец свидетельствует о **трансмуральной** ишемии. У многих больных зубец Т может быть отрицательным несимметричным. Иногда регистрируются сглаженные или двухфазные зубцы Т: $+/-$ или $-/+$ (при расположении активного электрода на периферии зоны ишемии), может наблюдаться синдром $T_{v1} > T_{v6}$ при отсутствии гипертрофии миокарда левого желудочка.

При наличии субэндокардиальной ишемии появляется высокий остроконечный Т в соответствующих отведениях. Аналогичные изменения зубца Т могут наблюдаться у здоровых людей с высоким тонусом блуждающего нерва. Различия между «ишемическим» Т и «ваготоническим» Т представлены в табл. 32 (А. В. Суворов, 1993).

Патологические зубцы Т (вышеописанные варианты изменений) наблюдаются при хронической ИБС чаще в левых грудных отведениях, I, aVL, а также в III и aVF-отведениях. Изменения зубца Т в правых грудных отведениях при хронической ИБС, стабильной стенокардии напряжения наблюдаются редко.

Табл. 32. Различия между «ишемическим» и «ваготоническим» зубцами Т (А. В. Суворов, 1993)

Признаки	«Ваготонический» зубец Т	«Ишемический» зубец Т (субэндокардиальная ишемия)
Возраст	До 40 лет	Старше 40 лет
Клинические проявления	Невроз	Стенокардия
Частота пульса	Брадикардия	Тахикардия
Характер зубца Т	Высокий, несимметричный, восходящее колено пологое	Высокий, остроконечный, симметричный, динамичный
Сегмент ST	Выше изолинии с вогнутостью книзу (симптом «вожжей»)	На изолинии или смещен книзу от изолинии

Оценивая изменения ЭКГ в покое, следует помнить, что они все-таки неспецифичны (за исключением, однако, типичного коронарного отрицательного зубца Т) и могут наблюдаться также при гипертрофии и дилатации миокарда левого желудочка, электролитных нарушениях, аритмиях сердца, гипервентиляции, а также могут быть обусловлены различными другими причинами. По данным Фремингемского исследования, неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т встречаются в общей популяции у 8.5% мужчин и 7.7% женщин.

Нагрузочные ЭКГ-тесты

Нагрузочные ЭКГ-пробы применяются для выявления скрытой коронарной недостаточности, оценки резервов коронарного кровотока, для дифференциальной диагностики ИБС. Нагрузочные тесты провоцируют ишемию миокарда путем повышения потребности миокарда в кислороде (велоэргометрия, тредмил-тест, чреспищеводная электрокардиостимуляция, добутаминовая проба) или вследствие снижения доставки кислорода к миокарду (пробы с курантилом, аденозином).

Наиболее часто применяемыми нагрузочными пробами являются ЭКГ-пробы с физическими нагрузками (велоэргометрия, тредмил-тест — проба с бегущей дорожкой) и чреспищеводная электрокардиостимуляция предсердий.

ЭКГ-пробы с физической нагрузкой

Показания к проведению проб с физической нагрузкой

- Боли в области сердца неясного генеза, особенно у лиц, имеющих факторы риска ИБС (цель пробы — диагностика ИБС).
- **Неспецифические**, не убедительные для ИБС изменения ЭКГ в покое при отсутствии болевого синдрома в области сердца или при наличии более атипичного характера (цель пробы — диагностика ИБС).
- Оценка функционального класса стенокардии напряжения.
- Оценка степени риска у больных с диагностированной ИБС.
- Определение функциональных возможностей и состояния коронарного резерва у больных с различными заболеваниями сердца.
- Оценка трудоспособности больных ИБС.
- Оценка эффективности лечения больных ИБС.
- Оценка прогноза и возможностей коронарного кровотока у больных после перенесенного инфаркта миокарда.

Противопоказания к проведению нагрузочных тестов

Абсолютные противопоказания к проведению проб с физической нагрузкой:

- острый период инфаркта миокарда (в течение первых 5 дней);
 - тяжелая степень недостаточности кровообращения (более II А стадии по классификации Стражеско-Василенко);
 - быстро прогрессирующая или нестабильная стенокардия;
 - артериальная гипертензия II, III стадии;
 - аневризмы сосудов;
 - выраженный аортальный стеноз;
 - острый тромбофлебит;
 - выраженные нарушения сердечного ритма (тахикардия свыше $100\text{—}120\text{ мин}^{-1}$, полиморфные и частые экстрасистолы);
 - тяжелая дыхательная недостаточность;
 - острые инфекционные заболевания;
 - тромбоэмболия легочной артерии;
 - тяжелые или острые заболевания несердечного генеза;
 - ортопедические, неврологические расстройства, заболевания сосудов ног, заболевания суставов с ограничением функции;
 - острый перикардит, эндокардит.
- Относительные противопоказания к проведению нагрузочных проб:
- частые **суправентрикулярные** и желудочковые **экстрасистолы**, мерцательная аритмия;
 - указания в анамнезе на **насинкопальные** состояния и тяжелые нарушения сердечного ритма;
 - эндокринные заболевания (сахарный диабет, диффузный токсический зоб, гипотиреоз, **надпочечниковая недостаточность**);
 - значительное увеличение сердца;

- значительные изменения ЭКГ в покое;
- выраженные физические недостатки.

Методика выполнения велоэргометрии (ВЭМ)

При правильном отборе больных и соблюдении всех условий, необходимых для выполнения ВЭМ, она является безопасным методом исследования. Перед началом ВЭМ следует детально собрать анамнез, провести объективное физикальное исследование сердечно-сосудистой и других систем, зарегистрировать ЭКГ в покое. Проводить ВЭМ следует в кабинете, который оснащен всем необходимым оборудованием и лекарственными средствами для оказания больному реанимационной помощи в полном объеме. Персонал ВЭМ-кабинета должен владеть методикой реанимации.

Целесообразно для непрерывного наблюдения за изменениями ЭКГ во время ВЭМ-пробы иметь осциллоскоп. При отсутствии осциллоскопа необходимо проводить контрольные записи ЭКГ на каждой ступени нагрузки. О переносимости физической нагрузки судят на основании определения частоты сокращений сердца, величины артериального давления и оценки общего состояния больного.

ЭКГ записывают до начала ВЭМ-пробы, во время и после нее в 12-ти общепринятых отведениях. Для удобства записи ЭКГ и избежания помех ЭКГ регистрируют, как правило, в модифицированных стандартных и усиленных отведениях от конечностей, и в 6 грудных отведениях. Для этого электрод от правой руки устанавливают в область правой лопатки, от левой руки — в область левой лопатки, от правой ноги — в поясничной области справа, от левой ноги — в поясничной области слева.

Для получения большего объема информации целесообразно вести запись на многоканальном электрокардиографе. Достаточно часто при проведении ВЭМ-пробы используют отведения по Небу. При этом красный электрод от правой руки располагают во II межреберье справа от грудины, желтый провод от левой руки — на уровне отведения V7 (на уровне вершины сердца по задней подмышечной линии) и зеленый провод от левой ноги — на уровне вершины сердца, т.е. в позиции V4.

Наиболее информативным среди грудных отведений является V5. При записи ЭКГ на трехканальном электрокардиографе нередко ограничиваются отведениями III, aVF, V5; на многоканальном, естественно, лучше зарегистрировать все отведения или хотя бы (при ограниченном количестве каналов) — III, aVF, V2, V4, V5.

Во время ВЭМ-пробы ЭКГ регистрируют в конце каждой минуты пробы, затем сразу после ее окончания, а также в восстановительном периоде на 2-й, 3-й, 5-й, 10-й минутах отдыха (иногда дольше). Одновременно каждую минуту регистрируют артериальное давление.

У некоторых пациентов после прекращения ВЭМ-нагрузки может наступить обморочное состояние, что обусловлено резким снижением венозного возврата крови к сердцу в связи с внезапным прекращением мышечной работы («мышечного насоса»). Для профилактики этого

осложнения велоэргометрии рекомендуется после выполнения ВЭМ-пробы продолжать «педалирование» еще около 1 мин, но при низкой мощности. ВЭМ-пробу рекомендуется проводить не ранее, чем через 2 ч после приема пищи и предварительного отдыха в течение 30–60 мин. Если в течение 2 ч до исследования больной принимал нитроглицерин, пробу откладывают на более поздний срок или проводит ее на следующий день. Больной не должен курить за 2–3 ч до исследования.

Если больной ИБС уже принимает антиангинальные препараты, их прием необходимо прекратить, за исключением ситуаций, когда ВЭМ применяется для оценки эффективности лечения. Прием β -адреноблокаторов и антагонистов кальция следует прекратить за 2–3 дня до исследования. Однако следует помнить, что внезапная отмена β -блокаторов может привести к развитию «синдрома отмены», который проявляется внезапным повышением артериального давления и увеличением ЧСС. Поэтому отмену β -адреноблокаторов необходимо производить медленно, постепенно.

За 12 ч до исследования необходимо избегать значительных физических усилий. Выполняется ВЭМ-проба в положении сидя на велоэргометре с частотой «педалирования» 60 оборотов в 1 мин.

При проведении ВЭМ-пробы необходимо определить объем физической нагрузки, которую может освоить пациент. Объем физической нагрузки, конечно, индивидуален и зависит от возраста, физической работоспособности, тренированности, функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Ориентировочно о достижении предельно допустимой мощности нагрузки можно судить при достижении максимальной ЧСС. Максимальная ЧСС обычно ориентировочно определяется по следующей формуле.

$$\text{Максимальная ЧСС в 1 мин} = 220 - \text{возраст больного}$$

Однако у здоровых людей, а также у больных ИБС максимальная ЧСС, достигаемая при нагрузке, уменьшается с возрастом.

В практической работе гораздо чаще пользуются субмаксимальной ЧСС, которая составляет 75–85% максимальной частоты. Рассчитать субмаксимальную ЧСС можно по формуле:

$$\text{Субмаксимальная ЧСС в 1 мин} = \text{максимальная ЧСС} / 100 \times 75 \text{ или } 80$$

Величина нагрузки, выполняемой во время исследования, измеряется в килограммометрах в минуту или ваттах.

$$1 \text{ ватт} = 6 \text{ кг} \times \text{м/мин}$$

Таким образом, велоэргометрическая проба может выполняться в двух вариантах:

- субмаксимальная нагрузочная проба (с достижением субмаксимальной ЧСС);

- максимальная нагрузочная проба (с достижением максимальной $> \text{ЧСС}$).

Субмаксимальная нагрузочная ВЭМ-проба.

Эта проба выполняется наиболее часто. Согласно рекомендациям Белорусского НИИ кардиологии, ВЭМ-проба проводится со ступенчатым повышением мощности физической нагрузки:

- I ступень — 25 Вт (150 кгхм/мин);
- II ступень — 50 Вт (300 кгхм/мин);
- III ступень — 100 Вт (600 кгхм/мин);
- IV ступень — 200 Вт (1200 кгхм/мин).

Продолжительность каждой ступени нагрузки 3 мин.

При обследовании больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, а также больных с значительно выраженной клинической картиной ИБС, нередко начинают нагрузку с 25 Вт (150 кгхм/мин), а затем каждые 3 мин увеличивают нагрузку на 25 Вт.

Критерии прекращения ВЭМ-пробы являются:

- достижение субмаксимальной ЧСС (согласно возрастной норме);
- развитие типичного приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы;
- появление в ходе ВЭМ-пробы угрожающих нарушений сердечного ритма (частые, политопные экстрасистолы, залповые желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия);
- появление нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости во время ВЭМ-пробы;
- ишемическое смещение сегмента ST кверху или книзу от изолинии на 1 мм или больше; инверсия или реверсия зубца T;
- повышение АД: систолического > 220 мм рт. ст., диастолического > 110 мм рт. ст. или понижение систолического артериального давления на 20% и больше по сравнению с исходным;
- появление выраженной неврологической симптоматики (головокружения, нарушение координации движений, интенсивная головная боль);
- появление синдрома перемежающейся хромоты;
- развитие выраженной одышки (число дыханий больше 30 в 1 мин) или приступа удушья;
- развитие резкого физического утомления и отказ больного в связи с этим выполнять пробу.

Велоэргометрическая проба может дать положительный или отрицательный результат.

Положительный результат подтверждает предположение о наличии ИБС, стенокардии. При отрицательном результате велоэргометрической пробы не выявляются типичные ишемические изменения, и диагноз ИБС маловероятен.

Наиболее информативными для диагностики ИБС во время велоэргометрической пробы являются изменения сегмента ST, что и положено в основу критериев положительной ВЭМ-пробы.

Оценка результатов велоэргометрической пробы

ЭКГ, записанная во время ВЭМ-пробы, оценивается, в целом, так же, как ЭКГ, зарегистрированная в покое. Однако в ряде случаев необходимо принимать во внимание особенности измерения амплитуды и ширины зубца Т и определения смещения интервала ST, обусловленные тахикардией, возникающей во время исследования.

Во время мышечной работы при ВЭМ появляется выраженная тахикардия. Это приводит к тому, что зубец Т накладывается на последующий предсердный зубец Р, создавая трудности для оценки электрической систолы. В этом случае для правильной интерпретации продолжительности электрической систолы следует продолжить нисходящее колено зубца Т до пересечения с изоэлектрической линией. Точка пересечения этих двух линий будет считаться окончанием зубца Т. За изоэлектрическую линию в случае выраженной тахикардии принимают линию, соединяющую точки начала предыдущего и последующего желудочковых комплексов. Методика определения окончания волны Т представлена на рис. 34.

Варианты смещения интервала ST

Важнейшим показателем ВЭМ-пробы, позволяющим сделать заключение о наличии или отсутствии у обследуемого ИБС, является характер смещения интервала (сегмента) ST по отношению к изолинии. Для правильной оценки смещения интервала ST необходимо определить расположение двух точек — j и i .

Точка j (junction — соединение) — точка соединения (пересечения) восходящего колена зубца S (а при его отсутствии — нисходящего колена зубца R) с началом сегмента ST. Точка j показана на рис. 34.

Точка i (ischemia) — точка на интервале ST, отстоящая от точки j на 0.08 с. Именно смещение точки i относительно изолинии в процессе проведения нагрузочной ВЭМ-пробы позволяет судить об ишемическом или неишемическом смещении интервала ST.

О степени смещения интервала ST судят по величине h — это расстояние от изоэлектрической линии до точки i . При значении h 1 мм и более вероятность ишемической болезни наибольшая.

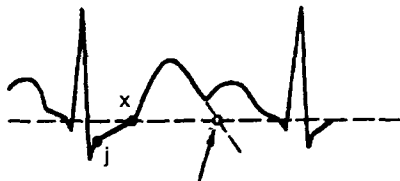


Рис. 34. Схема определения окончания волны Т при выраженной тахикардии (по А. П. Берсеньевой, А. Т. Воробьеву, 1970).

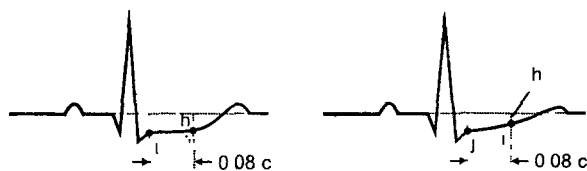


Рис. 35. Определение точек *j*, *i* и величины смещения интервала ST (величина *h*).

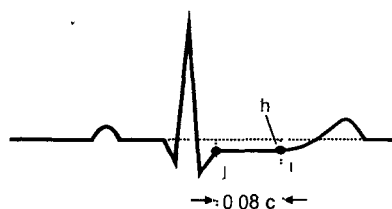
Точки *j* и *i* показаны на рис. 34 и 35.

При проведении ВЭМ-нагрузочного теста могут быть зарегистрированы следующие типы смещений интервала ST.

1. *Вариант А* — строго горизонтальное смещение интервала ST (рис. 36).

Горизонтальное смещение интервала ST книзу от изолинии является тем вариантом смещения, которое имеет наибольшее диагностическое значение при ИБС. При горизонтальном смещении интервала ST расстояния от изолинии до точки *j* и точки *i* равны между собой ($h_j = h_i$).

Для ишемии миокарда характерно горизонтальное смещение интервала ST книзу от изолинии на 1 мм или больше, т.е. точка *i* расположена книзу от изолинии на 1 мм и более, как и точка *j* ($h_j = h_i > 1 \text{ мм}$).



Неишемическое смещение интервала ST ($h_j = h_i < 1 \text{ мм}$)



Ишемическое смещение интервала ST ($h_j = h_i > 1 \text{ мм}$)

Строго горизонтальное смещение интервала ST книзу от изолинии. h_j и h_i — расстояния от изолинии до точек *j* и *i* соответственно, (т.е. величина смещения от изолинии точек *j* и *i*).

Рис. 36. Горизонтальное смещение интервала ST.

При неишемическом горизонтальном смещении интервала ST величина смещения меньше 1 мм ($h_j = h_i < 1$ мм).

2. *Вариант Б* — косонисходящее смещение интервала ST книзу от изолинии (смещение интервала ST направлено косо вниз) (рис. 37).

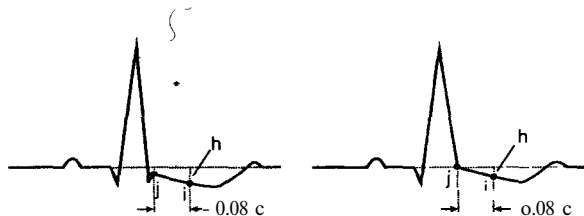


Рис. 37. Косонисходящее смещение интервала ST.

Косонисходящее смещение интервала ST книзу от изолинии с расположением точки ишемии i ниже изолинии на 1 мм и более также характерно для ишемии миокарда. При этом типе смещения точка j смещена на 1 мм и более от изолинии, а смещение точки i превышает смещение точки j ($h_j < h_i > 1$ мм), зубец двухфазный или отрицательный.

3. *Вариант В* — «корытообразное» смещение интервала ST книзу (рис. 38).



Рис. 38. «Корытообразное» смещение интервала ST.

При «корытообразном» смещении интервала ST точка j отсутствует. При этом типе смещения о величине смещения интервала ST судят на основании измерения расстояния от изолинии до дна (надира) сегмента ST. Если это расстояние равно 1 мм или более, то оно считается существенным или может наблюдаться при ИБС. Однако следует отметить, что «корытообразное» смещение интервала ST редко наблюдается при ИБС. Оно может быть также при лечении сердечными гликозидами, обычно при насыщении ими миокарда или при интоксикации.

4. *Вариант Г* — косовосходящее смещение интервала ST книзу от изолинии (рис. 39).

Интерпретация этого типа смещения интервала ST достаточно сложна. Различают быстрое косовосходящее и медленное косовосходящее смещение интервала ST.

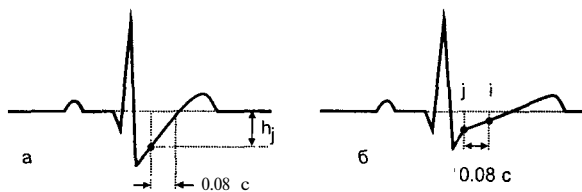


Рис. 39. Косовосходящее смещение интервала ST книзу от изолинии.

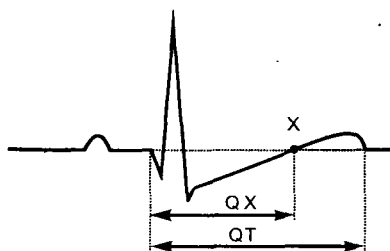
а — быстрое косовосходящее смещение интервала ST ($h_j > 1$ мм; $h_i = 0$ мм).

б — медленное косовосходящее смещение интервала ST ($h_j > h_i > 1$ мм) ишемический тип смещения.

Быстрое косовосходящее смещение интервала ST характеризуется тем, что точка j (т.е. начало сегмента ST) значительно снижена, но затем интервал ST быстро восходит к изолинии. При этом типе смещения (рис. 39, а) точка j может находиться ниже изолинии на 1 мм или больше, но точка i всегда отстоит от изолинии меньше, чем на 1 мм, или даже величина $h_i = 0$ мм. Такое быстрое косовосходящее смещение интервала ST не считается патологическим (неишемический тип косовосходящего смещения интервала ST).

Медленное косовосходящее смещение интервала ST (рис. 39, б) характеризуется тем, что точка j находится ниже изолинии на 1 мм или больше, но и точка ишемии i (участок интервала ST, отстоящий от точки j на 0.08 с) расположена ниже изолинии на 1 мм или больше. Такой тип косовосходящего смещения интервала ST является ишемическим ($h_j > h_i > 1$ мм).

Некоторые кардиологии для оценки быстрого косовосходящего смещения сегмента ST пользуются методом американского кардиолога Lepeshkin. Он предложил при снижении точки j на 2 мм с последующим быстрым подъемом интервала ST к изолинии вычислять продолжительность интервала QX (от начала зубца Q до точки пересечения интервала ST с изолинией — точки X) (рис. 40). Если интервал



$$\begin{aligned} QT &= 0.58 \text{ с (100\%)} \\ QX &= 0.36 \text{ с} \\ QX / QT &= 62\% \end{aligned}$$

Рис. 40. Методика расчета отношения интервалов QX/QT пометоду Lepeshkin для оценки косовосходящего смещения интервала ST.

QX составляет 50% или больше величины интервала QT, такой вариант косовосходящего смещения интервала ST считается патологическим (ишемическим).

5. *Вариант Д* — смещение интервала ST кверху от изолинии (рис. 41).

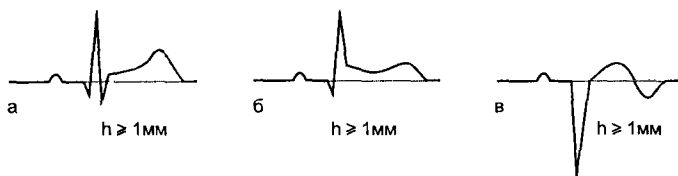


Рис. 41. Различные виды подъема интервала ST во время велоэргометрической пробы.

- Различают подъем сегмента ST в комплексах с зубцом S (рис. 41, а), в комплексах без зубца S (рис. 41, б) и в комплексах с зубцом QS (рис. 41, в).

Подъем ST кверху от изолинии при велоэргометрической нагрузке встречается редко: у 0.5% здоровых людей и у 3.0–6.5% больных ИБС. Согласно данным Д. М. Аронова и соавт. (1995) у больных с нестабильной стенокардией подъем сегмента ST наблюдается в 42% случаев, а у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих патологические зубцы Q или QS в грудных отведениях — в 60% случаев.

Предполагается, что подъем сегмента ST кверху от изолинии во время физической нагрузки при нестабильной стенокардии обусловлен коронаростазом. У больных с рубцовыми изменениями миокарда, т.е. с зубцом Q или QS смещение интервала ST кверху от изолинии при нагрузке связан с очаговым нарушением сократимости миокарда левого желудочка.

Подъем интервала ST во время велоэргометрической нагрузки является показанием к прекращению пробы.

Для больных ИБС, протекающей со **стенозирующим** поражением левой коронарной артерии или трех коронарных артерий, характерен длительный восстановительный период, т.е. интервал ST не возвращается к исходному положению более 6 мин.

Оценивая все вышеприведенные варианты смещения интервала ST во время велоэргометрической пробы, следует еще раз подчеркнуть, что для ишемии миокарда характерны **косонисходящее** снижение сегмента ST с отрицательным или двухфазным зубцом T, **горизонтальное** снижение интервала ST на 1 мм или более, а также медленное косовосходящее снижение интервала ST с расположением точки ишемии ниже изолинии на 1 мм или более.

При оценке результатов ВЭМ необходимо принимать во внимание признаки физиологической реакции на физическую нагрузку:

- увеличение частоты сердечных сокращений;

- увеличение систолического артериального давления и некоторое снижение диастолического давления (у молодых людей систолическое давление не превышает 200 мм рт. ст., у пожилых — 230 мм рт. ст.);
- укорочение интервала PQ и QT, появление заостренных зубцов R, небольшое снижение вольтажа зубца R, иногда смещение ST книзу от изолинии, не соответствующее критериям ишемического типа смещения;
- появление умеренной одышки, утомления, потливости.

Критерии положительной велоэргометрической пробы, свидетельствующие о наличии ИБС

- Развитие во время ВЭМ типичного приступа стенокардии.
- Снижение интервала ST по «ишемическому» типу (главным образом, горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм или более, прежде всего в отведениях V4, V5, V6, т.е. в передних боковых прекардиальных отведениях; медленное косовосходящее смещение интервала ST с расположением ишемической точки i ниже изолинии на 1 мм или более).
- Подъем интервала ST над изолинией более, чем на 1 мм.
- Возникновение различных выраженных желудочковых аритмий при умеренной нагрузке (менее 70% от максимальной ЧСС).
- Появление приступа удушья.
- Падение артериального давления на 25–30% от исходного уровня.

Наиболее достоверным признаком преходящей ишемии миокарда является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более.

Вероятность диагноза ИБС достигает 90%, если во время нагрузки депрессия интервала ST ишемического типа достигает 2 мм и более, особенно, если сопровождается типичным приступом стенокардии.

Проба с физической нагрузкой позволяет не только диагностировать стенокардию, оценить эффективность проводимого лечения, но и выявить больных, у которых имеются наиболее тяжелые поражения коронарных артерий и наиболее тяжелый прогноз заболевания.

Согласно «Guidelines for cardiac exercise testing: ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Eur. Heart J., 1993; 14:969-988», о неблагоприятном прогнозе свидетельствуют следующие результаты пробы с физической нагрузкой:

- неспособность достичь 2-й ступени нагрузки;
- ангинозный приступ на первой ступени нагрузки или при ЧСС $< 120 \text{ мин}^{-1}$ (при отмене β -адреноблокаторов);
- депрессия интервала ST на первой ступени нагрузки или при ЧСС $< 120 \text{ мин}^{-1}$;
- депрессия интервала ST $> 2 \text{ мм}$;
- депрессия интервала ST в нескольких отведениях;
- депрессия интервала ST, сохраняющаяся в течение 6 мин и более после прекращения нагрузки;

- снижение систолического артериального давления до 130 или ниже мм рт. ст. на последующих ступенях нагрузки.

Депрессия интервала ST может регистрироваться на ЭКГ во время велоэргометрии у больного при отсутствии ИБС («ложноположительный результат нагрузочной пробы»), причем частота ложноположительных результатов достигает 12–15%.

Причинами ложноположительных результатов пробы с физической нагрузкой могут быть:

- приобретенные клапанные пороки сердца;
- врожденные пороки сердца;
- кардиопатия;
- поражение перикарда;
- прием сердечных гликозидов;
- нарушения электролитного обмена;
- проведение исследования после еды;
- анемия;
- резкое увеличение физической нагрузки;
- неисправное оборудование;
- блокада левой ножки пучка Гиса;
- гипертрофия миокарда левого желудочка;
- синдром WPW или другие формы преждевременного возбуждения желудочков;
- пролапс митрального клапана;
- нарушение ауторегуляции тонуса кровеносных сосудов;
- нарушения реполяризации желудочков, обусловленные гипервентиляцией;
- артериальная гипертензия;
- неправильная установка электродов;
- неверные диагностические критерии.

Ложноположительные пробы чаще регистрируются у женщин по сравнению с мужчинами.

Отрицательной считается проба с ВЭМ-нагрузкой в том случае, если патологические изменения на ЭКГ отсутствуют при нагрузках, вызывающих повышение ЧСС не менее 75% от максимально возможной для данного пациента. Возможны *ложноотрицательные* результаты ВЭМ-пробы (при приеме β -адреноблокаторов, антиангинальных средств, неадекватной нагрузке, преждевременном прекращении теста).

Результаты нагрузочной ВЭМ-пробы позволяют выделить следующие *степени ишемии миокарда* (Совет по реабилитации международного общества кардиологов, 1976).

А. Незначительная (легкая) ишемия

Характеризуется преходящими ишемическими изменениями ЭКГ в одном или нескольких ЭКГ-отведениях, причем степень смещения интервала ST невелика. Обычно эти изменения предшествуют более выраженным изменениям ЭКГ при нагрузке более высокой интен-

сивности. Коронароангиографическое исследование показало, что такие изменения наблюдаются обычно при стенозирующем поражении одной коронарной артерии или нестенозирующем диффузном поражении (сужении) коронарных артерий, а также часто у больных ИБС (стенокардией и инфарктом миокарда) при эффективном лечении и реабилитации.

Б. Умеренно выраженная ишемия

Характеризуется смещением интервала ST по «ишемическому» типу на 1 мм, (иногда на 0.5 мм) в одном или нескольких отведениях. Коронароангиография выявляет у таких пациентов стенозирующее поражение одного или нескольких коронарных сосудов. Иногда клиническая картина ИБС у таких больных отсутствует, и заболевание выявляется при ВЭМ.

В. Выраженная ишемия

Эта степень ишемии проявляется смещением интервала ST на 1—2 мм по ишемическому типу в одном или нескольких ЭКГ-отведениях. Обычно такие изменения указывают на резко выраженные стенозирующие атеросклеротические поражения коронарных артерий. При коронароангиографии, как правило, выявляется стенозирование трех коронарных артерий. Существует мнение, что «выраженная ишемия» является плохим прогностическим маркером, так как у 50% таких больных через 5—10 лет развивается инфаркт миокарда.

Г. Далеко зашедшая ишемия

При этой степени ишемии наблюдается ишемическое смещение интервала ST на 2 мм и более во многих отведениях. Эти изменения появляются даже при незначительной нагрузке. После прекращения ВЭМ восстановление конечной части желудочкового комплекса происходит очень медленно. Как правило, клинические проявления стенокардии при таком типе ВЭМ выражено четко, коронароангиография выявляет стенозирование многих коронарных артерий, в том числе и ствола левой коронарной артерии. У многих больных с этим типом ишемии в анамнезе имеются указания на перенесенный инфаркт миокарда.

В зависимости от мощности выполненной нагрузки, при ВЭМ различают следующие типы толерантности к физической нагрузке у больных ИБС:

- низкая толерантность — $< 300 \text{ кг х м/мин}$ ($< 60 \text{ Вт}$);
- сниженная толерантность — до 450 кг х м/мин (75 Вт);
- удовлетворительная толерантность — до 600 кг х м/мин (100 Вт);
- хорошая толерантность — $600\text{--}750 \text{ кг х м/мин}$ ($100\text{--}125 \text{ Вт}$);
- высокая толерантность — свыше 750 кг х м/мин ($>125 \text{ Вт}$).

Тредмил-тест

Тредмил или бегущая дорожка является удобной формой нагрузочного теста для выявления ИБС. Тредмил-тест не только позволяет

уменьшать или увеличивать скорость движения дорожки, но и угол ее наклона, а следовательно, изменять объем нагрузки. Тредмил-тест можно считать более физиологичным методом исследования, потому что ходьба по движущейся дорожке воспринимается больным как более привычный вид нагрузки. Кроме того, при использовании стандартного протокола Bruce больной может выполнить большую нагрузку, чем при велоэргометрии и, следовательно, можно быстро выявить ишемические изменения.

При выполнении тредмил-теста постепенно увеличивают скорость движения дорожки и угол ее наклона до достижения субмаксимальной ЧСС (табл. 33). Во время тредмил-теста регистрируется ЭКГ, оценка теста производится так же, как при ВЭМ.

Табл. 33. Программа проведения нагрузки на тредмиле (Bruce, 1971)

Ступени нагрузки (продолжительность каждой ступени — 3 мин)	Скорость движения дорожки, км/ч	Угол наклона	
		градусы	%
0	2.7	0	0
1/2	2.7	2.8	5
1	2.7	5.7	10
2	4.0	6.8	12
3	5.5	8.0	14
4	6.8	9.0	16
5	8.0	10.0	18
6	8.9	11.0	20

Тредмил-тест не позволяет выразить выполненную нагрузку в единицах мощности. Однако существуют специальные номограммы, позволяющие определить количество максимально потребленного кислорода на последней ступени нагрузки и с учетом достигнутой частоты пульса рассчитать мощность нагрузки в кг $\times$ м/мин.

Тредмил-тест широко используется в США и сравнительно редко в странах СНГ, вероятно, в связи с высокой стоимостью бегущей дорожки и большими габаритами.

Чреспищеводная электрокардиостимуляция — нагрузочная проба для диагностики ИБС

Анатомическая близость средней трети пищевода к левому предсердию создает предпосылки для чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭС). Диагностика ИБС при проведении ЧПЭС основана на выявлении ишемических изменений ЭКГ, возникающих в ответ на увеличение частоты сердечных сокращений. Достоинством этого метода, в отличие от проб с физической нагрузкой является отсутствие выраженной мышечной слабости, а также то, что во время проведения пробы не происходит значительного повышения артериального давления. Важно также и то, что проведение пробы с ЧПЭС

возможно и при наличии заболеваний нижних конечностей, препятствующих выполнению велоэргометрической нагрузки.

Показания к проведению ЧПЭС

- Диагностика ИБС при невозможности проведения проб с физической нагрузкой в связи с наличием сопутствующих заболеваний или противопоказаний к проведению этих проб.
- Диагностика ИБС при неинформативности пробы с физической нагрузкой (ВЭМ) в связи с тем, что нагрузка не была доведена до появления диагностических ЭКГ-критериев ишемии или до субмаксимальной ЧСС.
- Уточнение характера нарушений ритма сердца и проводимости, которые могут быть проявлением ИБС или вызывать изменения ЭКГ, сходные с ишемическими изменениями (ЧПЭС в этой ситуации проводится по программе электрофизиологического исследования).

Противопоказания к ЧПЭС

- Заболевания пищевода (опухоли, стриктуры, эзофагит).
- Артериальная гипертензия при величине артериального давления 230/120 мм рт. ст. и выше.
- Недостаточность кровообращения IIБ–III ст. (по классификации Стражеско–Василенко).
- Нестабильная стенокардия.
- Инфаркт миокарда (в течение 1 месяца после его возникновения).

Методика проведения ЧПЭС

Для выполнения ЧПЭС необходимы специальные электроды, электрокардиостимулятор, многоканальный электрокардиограф, набор лекарственных средств и оборудования для оказания неотложной медицинской помощи.

Следует использовать для ЧПЭС специальные электроды: эластичные, не раздражающие слизистую оболочку пищевода и обеспечивающие тесный контакт со стенкой пищевода.

Исследование должно проводиться натощак или не ранее, чем через 2 ч после еды. Перед ЧПЭС записывается исходная ЭКГ, и проводится анестезия слизистой оболочки носоглотки путем орошения ее 2 мл 2% раствора лидокаина.

В положении больного сидя или лежа стерильный электрод вводится в пищевод через нос, при этом дистальный полюс электрода проводится в пищевод на глубину 40–50 см.

Исследование проводится в положении больного лежа на спине. Электрод присоединяется к электрокардиографу как грудное отведение. Целесообразно подсоединить осциллоскоп. Электрод устанавливается в позиции, в которой лучше всего регистрируется максимальный положительный зубец R.

Для проведения кардиостимуляции катод кардиостимулятора подключают к полюсу электрода, регистрирующему электрическую

активность предсердий, анод — к другому полюсу. Устанавливается частота, на 10–20 ударов превышающая частоту сердечного ритма обследуемого, затем постепенно повышают амплитуду электрических импульсов (от 0 до 28 мА) и навязывают стабильный искусственный ритм сердца. После этого приступают к ЧПЭС.

Стимуляцию начинают с частоты, равной 100 мин⁻¹. Постепенно частота искусственного ритма сердца ступенеобразно увеличивается на 20 мин⁻¹ до достижения ЧСС 160 мин⁻¹, возникновения приступа стенокардии или снижения сегмента ST по ишемическому типу. При отсутствии электрокардиографических признаков ишемии миокарда продолжают стимуляцию на последней ступени в течение 3 мин. При ишемическом типе снижения интервала ST стимуляцию сердца продолжают еще в течение 1 мин при отсутствии нарастания снижения интервала ST. Запись ЭКГ в 12 отведениях проводят в конце каждой ступени нагрузки и сразу после отключения кардиостимулятора. Во время ЧПЭС желательно производить ЭКГ-контроль на экране осциллоскопа. Артериальное давление измеряется сразу после установки электрода в пищеводе, при частоте 130 мин⁻¹, в конце последней минуты стимуляции и после прекращения ЧПЭС. Проба с ЧПЭС считается положительной при появлении ишемического типа смещения интервала ST. Время появления ишемического типа смещения ST и частота стимуляции сердца, вызывающая это смещение, зависят от функционального класса стенокардии (табл. 34).

Табл. 34. Определение функционального класса стенокардии с помощью ЧПЭС

Время стимуляции и частота стимуляции, вызывающие появление ишемического типа смещения ST	Функциональный класс стенокардии напряжения
2-3 минута, частота 160 имп /мин	I ФК
Конец стимуляции с частотой 140 имп /мин — на 1-й минуте стимуляции с частотой 160 имп /мин	II ФК
Конец стимуляции с частотой 120 имп /мин — начало стимуляции с частотой 140 имп. / мин	III ФК
Частота стимуляции 100 имп /мин	IV ФК

Критерии положительной пробы с ЧПЭС

Пробу с чреспищеводной кардиостимуляцией считают положительной, т.е. свидетельствующей об ишемии миокарда, при снижении интервала ST горизонтального или косонисходящего типа на 1 мм и более длительностью 0.08 с после точки j в первом (и последующих) желудочковом комплексе ЭКГ в постстимуляционном периоде.

Если смещение интервала ST книзу от изолинии обнаружено во время стимуляции, но исчезает уже в первом желудочковом комплексе ЭКГ в постстимуляционном периоде, пробу не следует считать положительной.

Изменения ЭКГ ишемического типа при выполнении пробы с ЧПЭС наиболее часто выявляются в отведении V5. Следует отметить быстрое исчезновение ЭКГ- и клинических проявлений ишемии после прекращения ЧПЭС. Приблизительно в 85–90% случаев снижение интервала ST ишемического типа исчезает уже в течение первой минуты постстимуляционного периода. Поэтому длительное сохранение ишемических изменений ЭКГ в постстимуляционном периоде несомненно свидетельствует о наличии ИБС.

Проведение ЧПЭС с целью диагностики ИБС нецелесообразно у больных с исходной, (т.е. существующей до начала пробы) блокадой левой ножки пучка Гиса или синдромом WPW, выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (все эти ситуации резко затрудняют и часто даже делают невозможной интерпретацию изменений интервала ST), а также у больных с постоянной формой мерцательной аритмии или атриовентрикулярной блокадой II–III степени (в этих ситуациях невозможно навязать сердцу необходимую ЧСС).

Между велоэргометрией и ЧПЭС существуют коррелятивные взаимоотношения высокой степени. Однако ЧПЭС имеет ряд преимуществ перед ВЭМ:

- возможность проведения пробы с ЧПЭС в ситуации, когда ВЭМ нагрузка противопоказана из-за сопутствующих заболеваний (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, дефекты опорно-двигательного аппарата, выраженная дыхательная недостаточность), или когда ВЭМ не удается довести до необходимой нагрузки в связи с физической детренированностью больного;
- отсутствие выраженных изменений артериального давления, что делает возможным применение пробы с ЧПЭС даже при артериальной гипертензии, (но если величина артериального давления не превышает 230/120 мм рт. ст.);
- быстрое исчезновение ЭКГ- и клинических проявлений ишемии миокарда после прекращения ЧПЭС (это свидетельствует о безопасности метода);
- возможность более высококачественной регистрации ЭКГ, чем при ВЭМ, что повышает достоверность пробы;
- больший процент случаев достижения необходимой для выявления ишемии нагрузки по сравнению с ВЭМ.

В настоящее время разрабатываются методики оценки коронарного резерва с применением кардиостимулятора с использованием не внутрипищеводного электрода, а специальных электродов, накладываемых на поверхность грудной клетки в проекции сердца.

Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография — метод регистрации нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка с помощью двухмерной эхокардиографии при нагрузке.

Метод получил широкое распространение. Это объясняется тем, что достаточно часто ВЭМ, тредмил-тест, ЧПЭС оказываются мало

информативными в диагностике ИБС. В этой ситуации стресс-эхокардиография может стать методом, позволяющим верифицировать ИБС. Возможности стресс-эхокардиографии в диагностике ИБС в настоящее время увеличиваются, что объясняется улучшением разрешающей способности двухмерной эхокардиографии и внедрением компьютерных методов анализа изображения.

Стресс-эхокардиография может оказаться весьма информативной при исходно измененной электрокардиограмме (признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушение внутрижелудочковой проводимости, элетролитные нарушения, влияние некоторых лекарственных препаратов — сердечных гликозидов, антиаритмических средств и др.). В этих случаях стресс-эхокардиография выявляет локальные нарушения сократимости, обусловленные ишемией миокарда.

В зависимости от применяемой нагрузки, различают следующие виды нагрузочных проб в стресс-эхокардиографии:

- динамическая физическая нагрузка (тредмил-тест, ВЭМ в сидячем положении, ВЭМ в горизонтальном положении);
- электростимуляция сердца (ЧПЭС);
- фармакологические пробы (добутамин, дипиридамо́л, арбутамин, аденозин);
- комбинированные пробы (дипиридамо́л + добутамин, дипиридамо́л + ЧПЭС).

Стресс-эхокардиография с динамической физической нагрузкой

Этот вариант стресс-эхокардиографии является физиологичным, так как воспроизводит ситуацию, приводящую к развитию ишемии миокарда у больного, в условиях физической нагрузки.

В качестве динамической физической нагрузки при стресс-эхокардиографии применяются велоэргометрия и тредмил-тест, причем последнему отдается предпочтение. В. П. Седов и соавт. (2000) указывают, что «для диагностики ИБС наиболее безопасной, легко выполнимой и достаточно информативной методикой стресс-эхокардиографии является тредмил-тест с достижением субмаксимального уровня нагрузки под контролем двухмерного эхографического исследования в положении лежа на левом боку до начала проведения пробы и сразу после прекращения достигнутой максимальной нагрузки».

Нагрузка на велоэргометре и тредмиле осуществляется по стандартной методике (см. разделы «Методика выполнения велоэргометрии» и «Тредмил-тест»). Эхокардиографическое исследование при вертикальном положении больного на велоэргометре или тредмиле невозможно, поэтому эхокардиографию выполняют не во время нагрузки, а после, но не позже, чем через 60 с после ее окончания. Возможность проведения эхокардиографии в эти сроки объясняется тем, что в течение 90–120 с после прекращения физической нагрузки нарушения локальной сократимости (если они возникли как проявление ишемии миокарда) не исчезают.

Велоэргометрию можно выполнять также в горизонтальном положении, что позволяет производить эхокардиографию во время нагрузки, однако в положении лежа обычно не удается достичь субмаксимальной ЧСС, так как достаточно быстро наступает мышечная усталость.

Для диагностики нарушений локальной сократимости миокарда используют четыре стандартных позиции: парастеральная длинной оси левого желудочка, парастеральная короткой оси левого желудочка на уровне митрального клапана (папиллярных мышц), верхушечная четырехкамерная и верхушечная двухкамерная. В каждой позиции регистрируют по одному сердечному циклу в покое и на этапе максимальной физической нагрузки.

С целью анализа локальной сократимости производится условное деление левого желудочка на 16 сегментов. Это деление было предложено в 1989 г. Schiller и соавт.

Левый желудочек разделяется на три отдела:

- базальный (от основания до кончиков папиллярных мышц);
- средний (на уровне папиллярных мышц);
- верхушечный.

По окружности базальный и средний отделы левого желудочка делятся на следующие сегменты: передне-перегородочный, передний, передне-боковой, задне-боковой, задний, задне-перегородочный.

Верхушечный отдел подразделяется на четыре сегмента: перегородочный, передний, боковой, задний.

Сократимость каждого сегмента может быть нормальной, сниженной (обозначается термином гипокинезия), совершенно отсутствовать (акинезия), или сегмент может пассивно смещаться в направлении, противоположном нормальному движению в систолу (дискинезия). Принято считать, что дискинезией является только пассивное смещение, при котором отсутствует систолическое утолщение.

Сокращения сердца записываются компьютером в режиме непрерывно сменяющихся изображений, что повышает точность исследования.

При проведении стресс-эхокардиографии чрезвычайно важным является ввод в эхокардиограф электрокардиограммы с хорошим изображением зубца R. Современные эхокардиографы имеют программное обеспечение для проведения стресс-эхокардиографии, дополнительный вход и специальный кабель, что позволяет регистрировать предварительно обработанный электрокардиографом стресс-системы сигнал ЭКГ высокого качества (В. П. Седов и соавт., 2000).

При отсутствии ИБС ответ левого желудочка на физическую нагрузку нормальный (если у обследуемого нет каких-либо других заболеваний миокарда) и характеризуется увеличением скорости сокращения и систолического утолщения миокарда левого желудочка, отсутствуют нарушения локальной сократимости миокарда.

Критерии положительной пробы при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой, (т.е. свидетельствующей о наличии ИБС):

- нарушение локальной сократимости миокарда на высоте субмаксимальной нагрузки, иногда — при нагрузке меньшей интенсив-

- ности (в зависимости от функционального класса стенокардии);
- критерии резко положительной пробы:
 - снижение фракции выброса до 35% и ниже;
 - увеличение фракции выброса при нагрузке менее, чем на 5%;
 - появление нарушений локальной сократимости левого желудочка на низкой ступени нагрузки при ЧСС менее 120 мин⁻¹ (гипокинезия, акинезия, дискинезия);
 - появление нарушений сократимости миокарда в нескольких сегментах левого желудочка;
 - значительное уменьшение систолического утолщения отдельных участков стенки миокарда.

Надежными маркерами ишемии миокарда, вызванной физической нагрузкой, при стресс-эхокардиографии считают нарушения локальной сократимости миокарда — гипокинезию, акинезию, **дискинезию** и снижение систолического утолщения отдельных участков стенки миокарда.

В настоящее время произведена оценка чувствительности и специфичности стресс-эхокардиографии в большом количестве исследований. Согласно данным Cohn и соавт. (1987), чувствительность метода составила около 80%, специфичность — 91%, чувствительность при многососудистом поражении — 69%, при однососудистом поражении — 92%. По данным Marangelli (1994) чувствительность метода — 85%, специфичность — 91%.

Метод стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой имеет определенные ограничения. Например, деформация грудной клетки, эмфизема легких, выраженное ожирение затрудняют визуализацию сердца и его отделов (плохое «ультразвуковое окно»).

Таким больным иногда необходимо провести стресс-эхокардиографию с фармакологическими пробами. По данным Johns и соавт. (1995), у 0.9% больных не удается получить эхокардиографическое изображение, позволяющее анализировать локальную сократимость миокарда. У некоторых пациентов сложно оценить **базальные** сегменты с максимальной **дискинезией** при большой нагрузке.

Количественная оценка нарушений локальной сократимости миокарда производится при помощи индекса нарушения локальной сократимости. Для этого сократимость каждого из 16 сегментов оценивают в баллах: нормальная сократимость и **гиперкинезия** — 1 балл, гипокинезия — 2, акинезия — 3, дискинезия — 4 балла. Затем определяется сумма баллов всех исследованных сегментов и делится на их общее число. Полученная величина является индексом нарушения локальной сократимости. В норме этот индекс равен единице, при нарушениях локальной сократимости миокарда индекс больше единицы. Расчет индекса нарушений локальной сократимости миокарда особенно важен для сравнительных, динамических исследований.

Анализ нарушений локальной сократимости миокарда при стресс-эхокардиографии в определенной мере позволяет предположить бассейны **стенозированной коронарной артерии**.

Поражение передней нисходящей коронарной артерии приводит к нарушению локальной сократимости передних, передне-перегородочных, передне-боковых и верхушечных сегментов.

Поражение правой коронарной артерии вызывает нарушения локальной сократимости задних и **задне-перегородочных** сегментов левого желудочка.

Нарушения кровотока в левой огибающей артерии обуславливает нарушение локальной сократимости боковых сегментов.

Изолированное нарушение локальной сократимости миокарда только верхушечных сегментов связано со снижением кровотока в бассейне передней нисходящей артерии.

В связи с большой вариабельностью кровоснабжения верхушки, нарушения сократимости в ее четырех сегментах обычно связывают с бассейном той коронарной артерии, нарушения кровотока в которой обуславливают снижение сократимости соответствующих **базальных** сегментов.

Стресс-эхокардиография с ЧПЭС

Двухмерная **стресс-эхокардиография** в сочетании с ЧПЭС в настоящее время **рассматривается** как один из самых точных методов диагностики ИБС. Это исследование обладает определенными преимуществами по сравнению со **стресс-эхокардиографией** с физической нагрузкой. Стресс-эхокардиография в сочетании с ЧПЭС может быть рекомендована больным, которые в силу ряда обстоятельств не могут выполнить физической нагрузки. Кроме того, во время пробы не повышается артериальное давление, можно получить эхокардиограмму лучшего качества; проба считается более безопасной, потому что ЧСС после окончания ЧПЭС сразу же возвращается к норме.

При выполнении **стресс-эхокардиографии** с ЧПЭС следует помнить о возможности развития у 30% больных атриовентрикулярной блокады 2 степени, которая купируется внутривенным введением 1 мл 0.1% раствора атропина.

ЧПЭС осуществляется по методике, описанной выше. Начальная ЧСС 100 мин^{-1} в течение 2 мин. Затем ее увеличивают на 20 мин^{-1} каждые 2 мин до достижения максимальной частоты 160 мин^{-1} .

Критерии положительной пробы при **стресс-эхокардиографии** с ЧПЭС те же, что при **стресс-эхокардиографии** с физической нагрузкой, однако, следует учесть, что уменьшение процента утолщения миокарда на высоте нагрузки является нормальным ответом при электрокардиостимуляции и не считается маркером ишемии миокарда при использовании этого метода диагностики.

Фармакологическая стресс-эхокардиография

Цель применения фармакологической стресс-эхокардиографии — провоцирование ишемии миокарда фармакологическими средствами и выявление ее для диагностики ИБС, а также для определения функционального состояния миокарда и прогноза у больных ИБС.

Показания для проведения фармакологической стресс-эхокардиографии

- Отсутствие возможности выполнить **тредмил-тест** или нагрузку на велоэргометре.
- Невозможность выполнения физической нагрузки до необходимой мощности.
- **Ложноположительные** результаты теста с физической нагрузкой у больных без клинических признаков ИБС.

Наиболее часто при проведении фармакологической стресс-эхокардиографии применяют добутамин, дипиридамо, аденозин и арбутамин.

Стресс-эхокардиография с добутамином

Добутамин является симпатомиметическим амином, стимулирующим β_1 -, β_2 - и α -адренорецепторы. В результате такой стимуляции развивается положительный **хронотропный эффект** (увеличивается ЧСС), что приводит к повышению потребностей миокарда в кислороде. Наряду с этим проявляется положительный **инотропный эффект**, что также требует достаточного обеспечения миокарда кислородом. Таким образом, под влиянием добутамина повышается потребность миокарда в кислороде, что при значительном сужении коронарных артерий провоцирует ишемию миокарда. Возникающее при этом нарушение локальной сократимости миокарда выявляется с помощью **эхокардиографии**. Кроме диагностики ишемии миокарда добутаминовая **стресс-эхокардиография** применяется для исследования резерва глобальной сократимости миокарда левого желудочка при кардиомиопатиях, а также для выявления жизнеспособности миокарда в зоне нарушения кровоснабжения (см. гл. «Новые ишемические синдромы»).

При добутаминовой стресс-эхокардиографии введение добутамина производят ступенчато (как пробу с физической нагрузкой), что позволяет более объективно оценить выраженность нарушений коронарного кровотока.

Таким образом, в основе добутаминовой стресс-эхокардиографии лежит определение локальной сократимости стенок левого желудочка при помощи двухмерной эхокардиографии до и во время введения добутамина в увеличивающихся дозах.

Методика стресс-эхокардиографии с добутамином

За 24 ч до исследования необходимо отменить β -адреноблокаторы (они являются конкурентными антагонистами добутамина, и продолжение приема β -адреноблокаторов не позволяет получить объективную информацию при проведении добутаминовой стресс-эхокардиографии).

Обычно используется следующий режим введения добутамина. Начинают внутривенное капельное введение добутамина со скоростью 5 мкг/кг/мин в течение 3 мин и затем увеличивают скорость введения на 5 мкг/кг/мин каждые 3 мин до максимальной скорости 40 мкг/

кг/мин. Введение добутамина внутривенно капельно осуществляется с помощью автоматического инфузомата. При такой методике введения удастся достичь субмаксимальной ЧСС. Если несмотря на достижение максимальной скорости введения добутамина не удастся достичь субмаксимальной ЧСС, рекомендуется вводить дополнительно атропин. Его добавляют через 6 мин после начала введения добутамина в максимальной дозе 40 мкг/кг/мин по 0.25 мг каждую минуту до максимальной дозы 1 мг на фоне продолжающегося введения добутамина (McNeill и соавт., 1992).

Критерии прекращения пробы

Введение добутамина прекращается при появлении следующих критериев:

- достижение максимальной скорости введения добутамина 40 мкг/кг/мин.;
- достижение субмаксимальной ЧСС;
- появление приступа стенокардии;
- развитие побочных эффектов (см. ниже);
- появление ишемической депрессии (более 1 мм) или подъем сегмента ST на ЭКГ;
- появление новых нарушений локальной сократимости миокарда;
- снижение систолического артериального давления более, чем на 20 мм рт. ст. (снижение артериального давления обусловлено стимуляцией β_2 -адренорецепторов периферического сосудистого русла);
- появление выраженных аритмий (частой желудочковой экстрасистолы, желудочковой или суправентрикулярной тахикардии), встречается у 10–36% больных.

Побочными эффектами добутамина могут быть желудочковая экстрасистолия, тахикардия, тошнота, тремор, артериальная гипотензия (очень редко — гипертензия).

Как правило, побочные эффекты развиваются редко и проходят самостоятельно через 1–3 мин после прекращения инфузии.

Критерии положительной пробы, свидетельствующей об ишемии миокарда

Мониторирование ЭКГ производится в исходном состоянии и на третьей минуте каждого этапа введения добутамина. Во время проведения добутаминовой стресс-эхокардиографии постоянно оцениваются общее состояние больного, артериальное давление, тщательно анализируется ЭКГ.

Визуализация сердца производится из парастерального доступа по длинной и короткой оси, из верхушечного доступа в позиции на четыре и две камеры. Эти позиции следует регистрировать на видеопленку до и на каждом этапе введения добутамина и через 5 мин после прекращения инфузии добутамина. Систолическая фаза сердечного цикла регистрируется на оптическом диске до введения добутамина и на всех этапах инфузии.

Критериями положительной пробы, свидетельствующей об ишемии миокарда, являются:

- появление признаков ишемии миокарда на ЭКГ или появление нарушений локальной сократимости миокарда, или усугубление имеющихся исходных нарушений сократимости не менее, чем в 2 сегментах. Появление боли в области сердца, не сопровождающейся ЭКГ- или эхокардиографическими признаками ишемии, не считается критерием положительной пробы (Д. М. Аронов, В. П. Лупанов, 1996);
- двухступенчатая реакция на инфузию **добутина** у пациентов с ИБС: на фоне введения малых доз добутина (начальные этапы пробы) происходит увеличение сократимости миокарда (в том числе и тех сегментов, которые исходно имели сниженную сократимость), затем на фоне введения увеличивающихся средних и высоких доз добутина регистрируются сегменты со снижением сократительной **способности** миокарда левого желудочка, что обусловлено снижением кровотока в соответствующих коронарных артериях.

Специфичность добутиновой стресс-эхокардиографии достигает, по различным данным, в среднем, 85%, чувствительность — 76% (А. М. Божьев, 1998). В 1997 г. Geleijnse и соавт. привели данные о чувствительности и специфичности добутиновой стресс-эхокардиографии, основанные на результатах обследования 2246 пациентов. чувствительность достигает 80%, специфичность — 34%.

Противопоказания к добутиновой стресс-эхокардиографии

- Клапанные стенозы.
- **Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия.**
- Желудочковые тахикардии; гипокалиемия.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Нестабильная стенокардия.
- Стенокардия покоя.
- III и IV функциональные классы сердечной недостаточности.

Стресс-эхокардиография с дипиридамолом

Дипиридамолом (курантил) увеличивает дилатацию коронарных артерий за счет увеличения количества аденозина в миокарде. Дипиридамолом ингибирует активность фермента аденозиндезаминазы, в результате уменьшается разрушение аденозина, кроме того, дипиридамолом подавляет обратный захват аденозина клетками миокарда. В итоге увеличивается количество аденозина в интерстиции миокарда. Аденозин взаимодействует с рецепторами A_1 и A_2 гладкомышечных клеток ветвей коронарных артерий и увеличивает активность аденилатциклазы. Кроме того, блокируется медленный приток ионов кальция в гладкомышечные клетки. В результате указанных механизмов происходит коронарная вазодилатация.

Однако под влиянием вазодилататора дипиридамола развивается ишемия миокарда за счет эффекта межкоронарного обкрадывания. Этот эффект заключается в том, что дипиридамол резко расширяет прежде всего интактные, (не пораженные атеросклеротическим процессом) коронарные артерии, в результате чего происходит перераспределение коронарного кровотока, но в пользу неишемизированных участков миокарда. В результате такого перераспределения кровотока уменьшается кровоснабжение субэндокардиальных зон миокарда, снабжаемых стенозируемой коронарной артерией. Под влиянием дипиридамола повышается также потребность миокарда в кислороде.

Таким образом, вышеуказанные механизмы действия дипиридамола приводят к развитию ишемии миокарда, и это служит предпосылкой для использования дипиридамола в качестве нагрузочного теста при стресс-эхокардиографии.

Методика дипиридамоловой стресс-эхокардиографии

За 24–48 ч до проведения пробы следует отменить β -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, антагонисты кальция и нитраты, которые могут изменить результаты стресс-эхокардиографии. За 12 ч до исследования необходимо прекратить употреблять чай, кофе, кока-колу, которые содержат теofilлин и кофеин — антагонисты аденозина.

Перед инфузией дипиридамола проводится клиническое исследование пациента, записывается ЭКГ в 12 отведениях, проводится эхокардиография. Внутривенное введение дипиридамола производится под контролем ЭКГ, АД на каждой минуте исследования.

Введение дипиридамола внутривенно производится следующим образом. Параллельно с двухмерной эхокардиографией и регистрацией ЭКГ в 9 или 12 отведениях вводится внутривенно дипиридамол в дозе 0.56 мг/кг за первые 4 мин. Далее делается пауза на 4 мин, и если признаки ишемии по результатам ЭКГ и эхокардиографии не появились, дипиридамол вводится внутривенно в дозе 0.28 мг/кг за две минуты. Следовательно, общее количество дипиридамола, введенное внутривенно, составляет 0.84 мг/кг за 10 мин.

Критерии прекращения дипиридамоловой пробы

Дипиридамоловую стресс-эхокардиографию прекращают при появлении следующих критериев.

- ишемическая депрессия интервала ST (> 1 мм) или подъем интервала ST на ЭКГ;
- появление новых нарушений локальной сократимости миокарда;
- развитие атриовентрикулярной блокады III ст.;
- появление частой желудочковой экстрасистолии, суправентрикулярной и желудочковой тахикардии;
- снижение систолического артериального давления до уровня 85 мм рт. ст. и ниже.

Критерии положительной пробы с дипиридамолом (указывающей на ишемию миокарда)

Об ишемии миокарда свидетельствуют следующие результаты дипиридамоловой стресс-эхокардиографии.

- ишемический тип изменений электрокардиограммы;
- появление нарушений локальной сократимости миокарда или усугубление уже имеющихся нарушений сократимости не менее, чем в двух сегментах.

Побочные эффекты возникающие при проведении дипиридамоловой пробы

При внутривенном введении дипиридамола могут развиваться (не часто) побочные явления: ощущение жара в лице, затруднение дыхания, экстрасистолия, снижение артериального давления, тошнота. Однако согласно данным Lette и соавт. (1995), проба с дипиридамолом может считаться безопасной, потому что количество серьезных осложнений, таких, как инфаркт миокарда, полная атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная желудочковая тахикардия, развивались с частотой — 1 случай на 1500 исследований.

Противопоказания к проведению дипиридамоловой стресс-эхокардиографии

Дипиридамоловая стресс-эхокардиография противопоказана в следующих ситуациях:

- бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит (дипиридамолом может вызывать ухудшение бронхиальной проходимости);
- выраженная артериальная гипертензия (систолическое давление более 200 мм рт. ст., диастолическое — выше 100 мм рт. ст.);
- сердечная недостаточность III–IV классов по Нью-Йоркской классификации;
- атриовентрикулярная блокада II–III степени;
- первые 5 дней после развития инфаркта миокарда.

Дипиридамоловая стресс-эхокардиография считается наиболее простым стресс-эхокардиографическим тестом, хорошо воспроизводимым и доступным.

По данным Pingitore (1996) чувствительность стресс-эхокардиографии с дипиридамолом в высоких дозах составляет 66%, специфичность — 90%.

Стресс-эхокардиография с аденозином

Механизм ишемического (способствующего развитию ишемии) действия аденозина полностью идентичен дипиридамолу, т.е. при введении аденозина, как и при внутривенном введении дипиридамола, развивается эффект «межкоронарного обкрадывания».

Методика

За сутки до стресс-эхокардиографии с применением аденозина необходимо отменить дипиридамо́л (курантил), так как он усиливает эффект аденозина, не употребляя кофе, чай, кока-колу (они являются антагонистами аденозина).

До введения аденозина проводится клиническое обследование больного, записывается ЭКГ в 12 отведениях, производится эхокардиография. Аденозин вводится внутривенно капельно с помощью инфузомата. Рекомендуются сразу ввести максимальную дозу аденозина — 140 мкг/кг/мин и затем продолжать введение в течение 6 мин до суммарной дозы 0.84 мг/кг.

Можно вводить аденозин по другой методике: вначале 50 мкг/кг/мин в течение 3 мин, затем увеличивать скорость инфузии каждую минуту до 75, 100 и 140 мкг/кг/мин, затем поддерживать скорость в течение 4 мин. Предполагается, что такая методика введения аденозина вызывает максимальную дилатацию коронарных артерий.

В течение инфузии аденозина каждую минуту регистрируются артериальное давление и эхокардиограмма. Эти же исследования выполняются в течение 5 мин после окончания введения аденозина.

Критерии прекращения пробы, оценка пробы (критерии положительной пробы) и противопоказания такие же, как при дипиридамолевой стресс-эхокардиографии.

Специфичность стресс-эхокардиографии с аденозином высокая и колеблется от 87 до 100 % (Marwick и соавт, 1993), чувствительность — от 58 до 85%.

Стресс-эхокардиография с арбутамином

Арбутамин является неселективным стимулятором β -адренорецепторов с умеренной α_1 -адренергической активностью. Он синтезирован специально для проведения нагрузочных проб при стресс-эхокардиографии. Препарат хорошо переносится, увеличивает ЧСС и повышает потребность миокарда в кислороде, что обуславливает проишемический эффект. Одновременно арбутамин повышает сократительную способность миокарда, что требует увеличения снабжения миокарда кислородом. Для введения арбутамина используется специальная система Gen ESA, автоматически регулирующая дозу препарата с учетом ЧСС (компьютеризированный перфузор). Эта система обеспечивает постоянный контроль за АД, ЧСС, ритма сердца, ЭКГ, проводит компьютерный анализ ЭКГ- и эхокардиографических признаков ишемии.

Арбутамин обладает рядом преимуществ по сравнению с добутамином:

- периферическая вазодилатирующая активность у арбутамина меньше, чем у добутамина;
- стимулирующий инотропный эффект менее выражен;
- при достижении определенной ЧСС дальнейшего ее увеличения не происходит, несмотря на увеличение дозы арбутамина (эта

особенность действия **арбутамина** получила название — феномен сатурации).

Установлено, что при внутривенной инфузии арбутамина увеличение ЧСС и систолического АД достигают максимальных значений приблизительно к 13 минуте пробы. Диастолическое АД меняется двуфазно. первоначально снижается и остается низким на протяжении большей части пробы, и затем приблизительно к 22-й минуте повышается.

Методика

Как сообщалось выше, введение арбутамина проводится внутривенно с помощью компьютеризированного перфузора (**инфузомата**). Эта система автоматически регулирует скорость введения препарата в зависимости от изменения ЧСС пациента. При введении арбутамина рекомендуемая скорость нарастания ЧСС — 8 мин^{-1} , частота сердечных сокращений постепенно повышается и должна быть доведена до максимальной, которая рассчитывается по формуле:

$$\text{Максимальная ЧСС, мин}^{-1} = (220 - \text{возраст}) \times 0.85$$

Препарат вводится с постепенно возрастающей скоростью, максимальная скорость введения — до 0.8 мкг/кг/мин , максимальная доза препарата — 10 мкг/кг .

Если введение арбутамина производится очень быстро, ЧСС возрастает чрезмерно, а также, если наблюдается слишком выраженное снижение АД, автоматизированная система введения подает сигнал тревоги. В этой ситуации необходимо приостановить введение препарата, в последующем, если должная ЧСС и максимальная доза арбутамина не достигнуты, можно продолжить его медленную инфузию.

Проба с **арбутамином** выполняется под постоянным контролем ЭКГ, ЧСС (каждые 5 с), АД (каждые 2 мин). После прекращения введения арбутамина ЧСС и АД регистрируются еще в течение 30 мин.

За 6–7 дней до проведения пробы отменяются антидепрессанты, антиаритмические препараты I класса, сердечные гликозиды; за 48 ч — β -адреноблокаторы, за 24 ч — атропин.

Критерии прекращения пробы с арбутамином аналогичны критериям прекращения пробы с **добутамином**.

Критериями положительной пробы с арбутамином (т.е. свидетельствующей об ишемии миокарда) являются смещение интервала ST по ишемическому типу и нарушение локальной сократимости миокарда (соответственно зоне ишемии).

Побочные явления при инфузии арбутамина обычно исчезают достаточно быстро после прекращения введения препарата. Как правило, побочные эффекты невелики и легко переносятся больными. Могут развиваться следующие побочные явления. головная боль, ощущения приливов крови к голове, тремор, сердцебиение, тошнота, снижение АД, очень редко — **пароксизмальная тахикардия**.

В настоящее время арбутаминовая стресс-эхокардиография считается безопасным и достаточным методом выявления ишемии миокарда. По данным Cohen и соавт. (1995), чувствительность арбутаминовой стресс-эхокардиографии в выявлении ишемии миокарда составляет 87%, специфичность — 96%.

Стресс-доплерэхокардиография

Применение доплеровского исследования во время нагрузочной стресс-эхокардиографии позволяет сделать заключение о состоянии глобальной систолической и диастолической функции левого желудочка. Для этого проводится изучение параметров аортального кровотока в постоянном волновом доплеровском режиме из супрастернального доступа. Кровоток в восходящем отделе аорты регистрируется на каждой ступени нагрузки. Основными параметрами, позволяющими судить о глобальной систолической функции левого желудочка, являются максимальная скорость и максимальное ускорение аортального кровотока, сердечный выброс. В норме значения этих показателей на каждой ступени нагрузки увеличиваются, у больных ИБС при многососудистом поражении коронарного русла и ограничении кровотока прирост показателей значительно снижен и замедлен. Ишемия миокарда приводит и к нарушению диастолической функции левого желудочка, о чем судят на основании определения трансмитрального кровотока после прекращения нагрузки, в постстимуляционном периоде.

Стресс-доплерэхокардиография обладает низкой специфичностью для диагностики ИБС, но может быть использована в качестве дополнительного диагностического метода, особенно, если при двухмерном исследовании во время нагрузки не удастся получить хорошее изображение левого желудочка.

Радионуклидные методы исследования. Радионуклидные стресс-тесты

Наибольшее практическое значение для выявления ишемии миокарда имеют определение перфузии миокарда с радиоактивным таллием — ^{201}Tl , сцинтиграфия миокарда с радиоактивным технецием — пиропосфатом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для выявления очаговых изменений миокарда, радионуклидная вентрикулография.

Определение перфузии миокарда с ^{201}Tl

Радиоактивный таллий ^{201}Tl поглощается нормальным миокардом желудочков пропорционально кровотоку и перфузии миокарда, то есть поглощение этого изотопа зависит от степени жизнеспособности миокардиоцитов. Сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl производится с помощью гамма-камеры в трех проекциях (В. С. Гасилин, Б. А. Сидоренко, 1987). На сцинтиграмме миокарда регистрируется изображение левого желудочка овальной формы, в центре этого изображения имеется разрежение, соответствующее полости.

При нарушении кровоснабжения миокарда у больных ИБС со **стенозирующим** атеросклерозом коронарных артерий на скинтиграмме появляются очаговые дефекты накопления (захвата) изотопа ^{201}Tl , соответствующие зонам нарушения перфузии крови — ишемии. Как правило, очаговое снижение накопления изотопа соответствует бассейну кровоснабжения пораженной артерии, при поражении 2–3 коронарных артерий регистрируется несколько очагов с нарушением накопления изотопа таллия. После перенесенного инфаркта миокарда очаги с дефектами накопления изотопа остаются стабильными, не подвергаясь практически никакой динамике.

Следует подчеркнуть, что **скинтиграфия** миокарда с ^{201}Tl редко выявляет дефекты накопления изотопа у больных ИБС в состоянии покоя, за исключением, разумеется, крупноочагового постинфарктного кардиосклероза. Поэтому целесообразно проводить скинтиграфию миокарда с ^{201}Tl для выявления ишемии миокарда в условиях нагрузочных проб, т.е. с применением велоэргометрии, ЧПЭС предсердий, фармакологических проб (с добутамином, дипиридамолом и др. фармакологическими средствами). У здоровых людей нагрузочные пробы не вызывают нарушений накопления изотопа ^{201}Tl миокардом, скинтиграмма остается нормальной. У больных ИБС нагрузочные пробы приводят к появлению на скинтиграмме миокарда зоны гипоперфузии в виде очагов с дефектом накопления изотопа ^{201}Tl соответственно локализации **стенозирующего** поражения коронарной артерии.

Нагрузочная перфузионная скинтиграфия с ^{201}Tl значительно улучшает и облегчает диагностику ИБС.

Скинтиграфия миокарда с ^{201}Tl имеет огромное значение для диагностики ИБС в ситуациях, когда сложно интерпретировать результаты нагрузочных проб в связи с исходными изменениями конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ (например, при блокаде левой ножки пучка Гиса, синдроме WPW, гипертрофии миокарда левого желудочка). Скинтиграфия миокарда с ^{201}Tl в условиях нагрузочных проб может быть целесообразна и тогда, когда больной не сможет довести пробу с физической нагрузкой до диагностических критериев ишемии (в такой ситуации особенно важна скинтиграфия миокарда в сочетании с фармакологической нагрузкой), а также при отрицательных результатах коронарографии у больных ИБС. В последнем случае **результаты скинтиграфии** миокарда не только подтверждают диагноз ИБС, но и позволяют предположить, в бассейне какой коронарной артерии локализуется поражение.

Скинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом

Этот метод исследования имеет большее значение в диагностике инфаркта миокарда, чем в распознавании хронической ИБС. Это объясняется тем, что радиоактивный $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат особенно интенсивно накапливается в зоне некроза миокарда. Однако у многих больных во время приступа стенокардии напряжения или спонтан-

ной стенокардии возможно небольшое диффузное накопление ^{99m}Tc -пирофосфата, это же может происходить у больных ИБС под влиянием проб с дозированной физической нагрузкой, причем эти изменения могут регистрироваться в течение 1–3 суток. Предполагается, что диффузное накопление изотопа ^{99m}Tc -пирофосфата при хронической ИБС, вероятно, обусловлено ультраструктурными изменениями миокарда в связи с его ишемией. Установлена зависимость частоты диффузного накопления ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде от функционального класса стенокардии. Наиболее часто эти изменения выявляются у больных с III и IV классами стенокардии напряжения. В ряде случаев для подтверждения ИБС проводят скинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в условиях нагрузочных проб (с физической или фармакологической нагрузкой).

Особенно интенсивное очаговое накопление изотопа ^{99m}Tc -пирофосфата происходит при инфаркте миокарда в зоне некроза.

Имеются данные сравнительного анализа диагностической ценности стресс-эхокардиографии с нагрузкой на тредмиле или ВЭМ и перфузионной нагрузочной скинтиграфии миокарда с ^{201}Tl или ^{99m}Tc . Установлено, что чувствительность нагрузочной скинтиграфии миокарда с таллием — 84%, специфичность — около 71–72%. Проводилось также сопоставление стресс-эхокардиографии с вазодилататорами и перфузионной скинтиграфии миокарда с вазодилататорами. Чувствительность тестов составила, соответственно, 66% и 90%, специфичность — 91 и 79%.

Senior и соавт. (1997) провели сравнительный анализ добутаминовой стресс-эхокардиографии и перфузионной скинтиграфии в оценке степени выраженности ИБС. Признаки многососудистого поражения выявлены в 70% случаев при стресс-эхокардиографии и в 77% — при перфузионной скинтиграфии миокарда, специфичность полученных результатов составила 90 и 94% соответственно.

Marwick и соавт. (1993), обследуя больных, перенесших инфаркт миокарда, установили, что признаки многососудистого поражения с помощью добутаминовой стресс-эхокардиографии выявляются у 18% больных, а с помощью добутаминовой перфузионной нагрузочной скинтиграфии миокарда — у 34% больных. Авторы доказали также, что результаты как добутаминовой стресс-эхокардиографии, так и добутаминовой перфузионной скинтиграфии миокарда хорошо коррелируют с данными коронароангиографии. Однако, как считают Marwick и соавт. (1993), добутаминовая стресс-эхокардиография более специфична, чем добутаминовая перфузионная скинтиграфия миокарда, у больных с подозрением на ИБС.

Радионуклидная вентрикулография

Метод основан на регистрации импульсов от введенного внутривенно радиоактивного альбумина, меченого йодом, проходящего с кровью через левый желудочек, с помощью гамма-камеры (вентрикулография).

Далее проводится компьютерная обработка полученных результатов, что позволяет оценить сократительную функцию как всего миокарда (по фракции выброса), так и отдельных его сегментов. По **радионуклидной вентрикулограмме** можно рассчитать объем левого желудочка, фракцию выброса, время циркулярного укорочения волокон миокарда. **Радионуклидную вентрикулографию** можно проводить в условиях нагрузки (ВЭМ, ЧПЭС, фармакологические нагрузочные пробы).

Признаками ишемии миокарда, выявляемыми с помощью радионуклидной **вентрикулографии**, являются:

- изменения локального движения стенки левого желудочка;
- снижение фракции выброса;
- появление или расширение зон асинергии миокарда.

Радионуклидная вентрикулография может использоваться для оценки прогноза ИБС.

Gersh и соавт. (2001) на основании **неинвазивных «стрессовых»** (нагрузочных) тестов выделили группу больных хронической ИБС с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Для группы высокого риска характерны **следующие** результаты нагрузочных тестов.

Нагрузочная электрокардиография

- депрессия сегмента ST на 2 мм или больше;
- депрессия сегмента ST на 1 мм или больше на 1-й ступени нагрузки;
- депрессия сегмента ST, продолжающаяся более 5 мин в восстановительном периоде;
- освоенная максимальная нагрузка с потреблением кислорода менее 4 MET или ниже максимальной ЧСС.

Примечание: 1 MET — 1 метаболическая единица, соответствующая потреблению кислорода в количестве 3,5 мл на 1 кг массы тела В 1 мин. 1 MET эквивалентна расходу кислорода в условиях основного обмена.

- патологическая ответная реакция со стороны артериального давления;
- желудочковытахиаритмии.

Изменения **миокардиальной перфузии**

- множественные дефекты перфузии более, чем в одном сосудистом регионе;
- обширные, резко выраженные дефекты перфузии;
- увеличенное накопление **таллия-201** при развитии дисфункции левого желудочка под влиянием физической нагрузки;
- развитие **дилатации** полости левого желудочка после физической нагрузки.

Стресс - эхокардиография

- множественные, обширные и выраженные нарушения движений стенки желудочка, локальной сократимости;
- значительное расширение полостей сердца;
- дисфункция левого желудочка, обнаруживаемая в состоянии покоя.

Больные с высоким риском нуждаются в **коронарографии** для принятия решения о хирургической **реваскуляризации** миокарда.

Холтеровское ЭКГ-мониторирование

Холтеровское ЭКГ-мониторирование — это длительная регистрация ЭКГ в условиях свободной (повседневной, привычной) для обследуемого активности с последующим анализом полученной записи на специальных устройствах-дешифраторах. Метод предложен американским исследователем Holier в 1961 г. Основные технические компоненты методики — регистратор и дешифратор. Ранее запись производилась на обычную магнитную ленту. Современные регистраторы (устройства для регистрации ЭКГ в течение длительного времени) являются портативными устройствами с цифровой записью ЭКГ сигнала. Современные дисковые регистраторы имеют объем памяти 80–200 Мбайт. -

Чаще всего запись ЭКГ ведется в течение суток, но возможна регистрация в течение более продолжительного срока.

Современный дешифратор (аналитическая система) включает в себя персональный компьютер с блоком ввода информации с используемых в регистраторах носителей (аудиокассеты, CD), видеомонитор высокого разрешения и лазерный принтер.

Показаниями для холтеровского ЭКГ-мониторирования являются:

- диагностика безболевой формы ИБС,
- оценка степени тяжести ИБС;
- диагностика вазоспастической стенокардии;
- диагностика и уточнение характера нарушений ритма сердца.

Во время суточного холтеровского мониторирования обследуемый ведет дневник суточной активности, в котором отмечает время сна, режим питания, вид и время физической активности, возникающие в течение суток симптомы (боли в области сердца, перебои, головокружение, обморочные состояния и другое) и время их возникновения.

Критерием ишемии миокарда при холтеровском мониторировании является правило «1×1×1», т.е. депрессия сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более, сохранение этой депрессии сегмента ST не менее 1 мин, длительность времени между отдельными эпизодами ишемии не менее 1 мин.

Суточное Холтеровское мониторирование электрокардиограммы позволяет не только диагностировать ИБС, но и выявить признаки (факторы) высокого риска коронарных осложнений.

- частые и длительные эпизоды безболевой и болевой ишемии миокарда;
- высокие градации желудочковых аритмий;
- удлинение интервала QT;
- синдром слабости синусового узла.

Противопоказаний к холтеровскому ЭКГ-мониторированию нет.

Позитронно-эмиссионная и магнитно-резонансная томография

Позитронно-эмиссионная и магнитно-резонансная томография позволяют оценить состояние коронарного кровотока в различных отделах сердца и состояние общей и местной сократительной функ-

ции миокарда левого желудочка. Магнитно-резонансная томография позволяет также получить изображение атеросклеротической бляшки в коронарной артерии.

Кальцификация стенки коронарных артерий может быть также обнаружена с помощью электронно-лучевой компьютерной томографии и спиральной компьютерной томографии. Эти методы являются высокочувствительными в отношении обструктивной болезни коронарных артерий (см. гл. «Атеросклероз»). Однако они дороги и пока редко применяются для диагностики атеросклероза коронарных артерий и ишемической болезни сердца.

Коронарная ангиография

«Рентгеноконтрастное ангиографическое исследование до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики поражения венечных артерий, определения выраженности и распространенности коронарного атеросклероза» (С. Т. Мацкеплишвили, 2001).

Селективная коронароангиография — контрастное ангиографическое исследование коронарных артерий после введения в них контрастного вещества (отдельно — в левую и отдельно — в правую) с помощью специальных катетеров (в устье коронарной артерии). Катетеры можно вводить через плечевую или бедренную артерию.

Коронарная ангиография является сравнительно безопасным методом исследования (риск смертности невелик), но инвазивным и дорогостоящим. Решение о проведении коронарографии должно быть тщательно аргументировано и принято тогда, когда ее результаты могут повлиять на тактику лечения больного, прежде всего при необходимости аорто-коронарного шунтирования, коронарной ангиопластики.

Основными показаниями для проведения коронарной ангиографии являются:

- стабильная стенокардия III и IV функциональных классов при отсутствии эффекта от медикаментозного лечения для принятия решения о необходимости реваскуляризации миокарда путем аорто-коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики;
- стабильная стенокардия напряжения I и II функциональных классов у больных, перенесших инфаркт миокарда, при невозможности определить риск осложнений с помощью неинвазивных методов и при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии;
- стабильная стенокардия напряжения у больных с блокадой ножек пучка Гиса и четкими признаками ишемии по данным сцинтиграфии миокарда;
- стабильная стенокардия напряжения у больных, которым планируется проведение хирургического лечения по поводу других сердечно-сосудистых заболеваний (протезирование при аневризме аорты, шунтирование бедренной артерии, операции на сонной артерии, протезирование клапанов сердца и другие вмешательства на сердце), особенно у лиц в возрасте старше 40 лет;

- высокий риск коронарных осложнений по данным клинического и неинвазивного обследования, в том числе при бессимптомном течении ИБС;
- появление клиники стенокардии у больных, которым ранее была проведена **реваскуляризация** миокарда (**чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика**, **аорто-коронарное шунтирование**);
- подозрение на спонтанную (**ангиоспастическую**) стенокардию при отрицательных **результатах ЭКГ** в момент ангинозного приступа, амбулаторного ЭКГ-мониторирования и проб, индуцирующих спазм коронарных артерий. Проведение коронарографии у таких больных целесообразно для уточнения диагноза (можно документировать **эргометриновый** спазм коронарных артерий во время **коронарографии**), а также для выявления сопутствующих стенозирующих изменений в коронарном русле;
- стенокардия в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда (одна из форм нестабильной стенокардии) — для решения вопроса о хирургическом лечении в связи с плохим прогнозом заболевания;
- отсутствие возможности установить точный диагноз ИБС у пациентов с болью в груди, подозрительной на **ишемическую**, с помощью неинвазивных методов исследования (невозможность выполнения неинвазивных методов в связи с противопоказаниями или их **неинформативность**);
- наличие нетипичного для стенокардии болевого синдрома у пациентов, профессиональная деятельность которых имеет непосредственное отношение к общественной или собственной безопасности (пилоты, пожарные, полицейские, профессиональные спортсмены);
- перенесенная внезапная остановка сердца с успешной реанимацией (у большинства таких больных имеется тяжелая ишемическая болезнь и коронарография позволяет уточнить диагноз и определиться с выбором метода **реваскуляризации** миокарда);
- наличие у молодых пациентов со стабильной стенокардией напряжения клинических данных, а также данных неинвазивных методов исследования, позволяющих заподозрить аномалии отхождения и хода коронарных артерий.

В рекомендациях «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», подготовленных Американской Ассоциацией Сердца и Американским кардиологическим Колледжем (1999) рекомендуется проводить **коронарографию** больным с диагностированной ИБС, имеющим высокий риск смертности (т.е., когда ежегодная смертность превышает 3%). Согласно этим рекомендациям, коронарография показана больным ИБС с наличием следующих предикторов высокого риска:

- тяжелая дисфункция левого желудочка в покое (фракция выброса < 35%);
- результаты **тредмил-теста** высокого риска;
- тяжелая дисфункция левого желудочка, определяемая тестом с физической нагрузкой (фракция выброса < 35%);

- крупный дефект перфузии, индуцируемый стресс-тестом (особенно в передней стенке);
- множественные дефекты перфузии умеренной величины, индуцируемые стресс-тестом;
- крупный, необратимый дефект перфузии в сочетании с дилатацией левого желудочка или с увеличенным поглощением изотопа ^{201}Tl легочной тканью;
- определяемое эхокардиографически нарушение движения миокарда (более двух сегментов), развивающееся на фоне малой дозы добутамина (10 мг/кг/мин) или низкой ЧСС ($< 120 \text{ мин}^{-1}$);
- стресс-эхокардиографические доказательства распространенной ишемии.

Коронарография показана этой категории больных для принятия решения о проведении аорто-коронарного шунтирования, которое значительно улучшает прогноз.

На основании результатов коронарографии можно рассчитать прогностический индекс и 5-летнюю выживаемость больных ИБС (Califf, 1996). Тяжелый стеноз левой коронарной артерии всегда ассоциируется с плохим прогнозом, если не будет предпринято хирургическое лечение. Риск значительно повышается при стенозирующем поражении двух-трех коронарных артерий, а также при проксимальном поражении по сравнению с дистальным. При однососудистом поражении со степенью стеноза 75% пятилетняя выживаемость составляет 93%, при трехсосудистом поражении и стенозировании $\geq 95\%$ проксимального отдела передней нисходящей артерии — 59%.

При коронарографии возможны *осложнения*: диссекция интимы коронарной артерии с развитием тромбозомболических осложнений, нарушения сердечного ритма, внезапная смерть вследствие фибрилляции желудочков (в 0.1–0.2% случаев).

Абсолютными противопоказаниями к коронарографии являются: лихорадочные состояния, тяжелые поражения паренхиматозных органов, тяжело протекающие аритмии сердца, резко выраженная кардиомегалия с тотальной сердечной недостаточностью, некорректируемая полицитемия, гиперчувствительность к препаратам йода.

Особенности применения функциональных нагрузочных проб в диагностике ИБС у женщин

Методика выполнения функциональных нагрузочных проб и их оценка у женщин и мужчин, в целом, идентичны. Однако существуют некоторые особенности, характерные для женщин. Они заключаются в следующем:

- у женщин гораздо чаще обнаруживаются ложноположительные результаты проб с дозированной физической нагрузкой. Ложноположительные результаты нагрузочной пробы — это появление на ЭКГ изменений ишемического типа при отсутствии изменений венечных артерий по данным коронарографии. У здоровых мужчин ложноположительные результаты при нагрузке

регистрируются в 2–14% случаев, у здоровых женщин — в 16–24% случаев. Ложноположительные результаты могут быть обусловлены гипервентиляцией, электролитными нарушениями, курением, приемом пищи, дисгормональной миокардиодистрофией (климактерической кардиопатией), гипертрофией миокарда левого желудочка;

- женщины хуже переносят физические нагрузки во время выполнения функциональных проб (особенно при велоэргометрии), что объясняют меньшей концентрацией гемоглобина и меньшим связыванием кислорода у женщин по сравнению с мужчинами; по этим причинам женщины не всегда могут освоить необходимую нагрузку для получения достоверных результатов и прекращают ее из-за появления усталости, одышки, дискомфорта;
- Ф диагностическая значимость нагрузочных проб значительно возрастает при использовании стресс-эхокардиографии, радионуклидных стресс-тестов, радионуклидной вентрикулографии, которые приходится применять у женщин значительно чаще.

Метод электрокардиотопографии ЭКТГ-60 в топической диагностике поражений коронарных артерий

Метод электрокардиотопографии ЭКТГ-60 (метод ЭКГ-картирования) разработан в Белорусском НИИ кардиологии (В.В. МIRONЧИК и соавт., 1987). Он позволяет определить локализацию и размеры зон ишемии и инфарктирования миокарда всех отделов левого желудочка и прилежащих отделов правого желудочка, оценить состояние кровообращения в бассейне левой огибающей, межжелудочковой и правой коронарных артерий. Параметры ЭКТГ-60 сопоставлялись с данными секторальной эхокардиографии, селективной коронарографии и вентрикулографии у больных инфарктом миокарда, в результате чего доказано, что с помощью ЭКТГ-60 можно производить топическую диагностику окклюзионных поражений коронарных артерий.

Метод электрокардиотопографии ЭКТГ-60 представляет собой ЭКГ-систему регистрации потенциалов сердца с помощью однополюсных отведений с 60 точек поверхности грудной клетки, абдоминальной и поясничной области. ЭКГ регистрируется грудными электродами при значении $1 \text{ мВ} = 10 \text{ мм}$ при скорости записи 50 мм/с.

Электроды располагаются в шести горизонтальных рядах по 10 электродов в каждом (10 вертикальных рядов). Запись ЭКГ производится при одновременном наложении шести электродов по вертикали последовательно по десяти линиям с помощью многоканального электрокардиографа. Полученные параметры сегмента ST, зубцов Q, R, T заносят в специальные картограммы, вычисляют суммарные показатели, индексы площадей ишемического повреждения. Авторы методики разработали также дипиридабол-стресс-ЭКТГ-60. Методы электрокардиотопографии-60 и дипиридабол-

стресс-ЭКГ-60 позволяют локализовать зону ишемии и некроза, уровень поражения коронарных артерий, оценить площадь зоны ишемии или некроза миокарда.

Последовательность применения инструментальных методов исследования в диагностике стенокардии

Обычно инструментальное исследование при стенокардии начинается с регистрации ЭКГ в покое, но, как указывалось ранее, это исследование обычно малоинформативно. Поэтому, как правило, для подтверждения диагноза ИБС проводятся пробы с физической нагрузкой (на велоэргометре или тредмиле). У больных с IV функциональным классом стенокардии обследование лучше начинать с амбулаторного холтеровского мониторирования. Это связано с тем, что такие больные имеют очень низкую толерантность к физической нагрузке, у них приступы стенокардии возникают при небольших физических усилиях и даже в покое. Они не в состоянии пройти велоэргометрический тест.

Если больной не может довести уровень физической нагрузки до диагностических критериев, можно использовать ЧПЭС или фармакологические нагрузочные пробы, в том числе фармакологическую стресс-эхокардиографию. При недостаточной информативности ЭКГ-методов можно применить технически более сложные и дорогие методы радиоизотопной **сцинтиграфии** миокарда.

При очень низкой толерантности к физическим нагрузкам и неэффективности медикаментозной терапии, нетрудоспособности пациента из-за частых приступов стенокардии больному производится селективная коронарография для принятия решения о хирургическом лечении. Остальные показания к коронарографии изложены выше.

Диагностика стабильной стенокардии напряжения

В диагностике стабильной стенокардии напряжения необходимо тщательно анализировать данные анамнеза, причем особое внимание следует уделить боли в области сердца, оценить данные инструментальных исследований, которые позволяют выявить признаки ишемии. Определенную диагностическую ценность в качестве факторов, повышающих вероятность наличия стенокардии напряжения, имеет выявление симптомов атеросклероза (см. гл. «Атеросклероз») и факторов риска развития ИБС.

Диагностические критерии стабильной стенокардии напряжения представлены в табл. 35.

Учитывая огромную важность анамнестических данных и анализа болевого синдрома в постановке диагноза стенокардии напряжения, целесообразно стандартизировать вопросы врача и ответы больного. Для этого можно воспользоваться вопросником Роуза, который следует предложить заполнить больному.

Табл. 35. Диагностические критерии стабильной стенокардии напряжения

-
- 1 Соответствие боли в области сердца следующим критериям
 - характер боли — приступообразная, сжимающая, давящая
 - локализация — за грудиной или по левому краю грудины
 - четкая связь с физической или психоэмоциональной нагрузкой и быстрое прекращение боли (в течение 3–5 мин после прекращения нагрузки)
 - длительность боли не дольше 15–20 мин
 - быстрый (в течение 3–5 мин) и полный купирующий эффект нитроглицерина
 - стереотипность боли
 - 2 Ишемический тип изменений ЭКГ (но¹ в покое ЭКГ в норме у 50% больных)
 - 3 Положительные (подтверждающие ишемию миокарда) результаты холтеровского ЭКГ-мониторирования, ВЭМ, стресс-ЭхоКГ, радионуклидной стресс-сцинтиграфии миокарда с ²⁰¹Tl или ⁹⁹Tc
 - 4 Нормальное содержание в крови кардиоспецифических ферментов (ЛДГ-1, КФК-MB, АсАТ) и тропонина
 - 5 Выявление с помощью коронарографии стенозирующих поражений коронарных артерий
-

Примечание. выявление симптомов атеросклероза и факторов риска ИБС повышают значимость диагностических критериев стабильной стенокардии напряжения.

Вопросник Роуза для выявления стенокардии напряжения

При ответе ставится знак «+» в соответствующем квадрате.

1. Бывает ли у Вас боль или другое неприятное ощущение в грудной клетке?

Нет Да

Если «нет», то.

1а. Бывает ли у Вас ощущение давления или тяжести в грудной клетке?

Нет Да

Если «нет» — остановиться на этом вопросе.

Если «да» — задавать следующий вопрос.

Если на следующие вопросы этого раздела будет получен ответ, регистрируемый в квадрате, отмеченном звездочкой (*), то прекратить расспрос.

2. Возникает ли эта боль (неприятное ощущение), когда Вы идете в гору или спешите?

Нет* Да

3. Возникает ли эта боль (неприятное ощущение) при ходьбе обычным шагом по ровному месту?

Нет Да

4. Что Вы делаете, если боль (неприятное ощущение) возникает во время ходьбы?

Останавливаюсь или иду медленно

Продолжаю идти, не снижая темпа

(Если больной отвечает: «Продолжаю идти после приема нитроглицерина» — регистрировать «останавливаюсь или иду медленно»).

5. Если Вы останавливаетесь, что происходит с болью (неприятным ощущением)?

Боль не исчезает*

Боль исчезает

6. Как быстро?

Через 10 мин или быстрее

Более, чем через 10 мин

7. Можете ли Вы показать, где ощущаете боль (неприятное ощущение)?

а) грудина (верхняя или средняя треть?)

Нет Да

б) грудина (нижняя треть?)

Нет Да

в) левая сторона грудной клетки спереди?

Нет Да

г) левая рука?

Нет Да

д) другие области?

Нет Да

8. Ощущаете ли Вы эту боль (неприятное ощущение) еще где-нибудь?

Нет Да

Принято считать, что стенокардия напряжения имеется у обследуемого, ответившего следующим образом.

Вопрос 1 и 1а — <Да>

Вопрос 2 — «Да»

Вопрос 3 — «Да» или «Нет»

Вопрос 4 — «Останавливаюсь или иду медленнее»

Вопрос 5 — «Боль исчезает»

Вопрос 6 — «10 мин и быстрее»

Вопрос 7 — «Грудина или левая сторона грудной клетки и левая рука».

Можно в зависимости от ответа на вопрос 3 разделить стенокардию напряжения по степени тяжести:

«Нет» — I степень

«Да» — II степень

Дифференциальная диагностика стабильной стенокардии напряжения

Как указывалось выше, в диагностических критериях стенокардии, одним из важнейших аспектов диагностики этого заболевания является тщательная оценка болей в области сердца. Однако существует большое количество причин и заболеваний, которые могут вызывать появление болей в области сердца и грудной клетки, и которые нужно дифференцировать со стенокардией и другими формами ишемической болезни.

Причины, вызывающие боли в области сердца и грудной клетке, можно подразделить на следующие группы.

I. Заболевания сердечно-сосудистой системы.

1. Ишемическая болезнь сердца (включены формы, являющиеся причиной боли в области сердца — различные формы стенокардии, инфаркт миокарда).

2. Воспалительные заболевания (миокардиты, перикардиты, эндокардиты, аортиты).

3. Пороки сердца, пролапс митрального клапана, аномалии коронарных артерий.

4. Идиопатические кардиомиопатии.

5. Артериальные гипертензии.

6. Аневризма аорты.

7. Тромбоэмболия легочной артерии.

8. Опухоли сердца.

9. Нейроциркуляторная дистония.

10. Алкогольная кардиопатия.

II. Системные васкулиты и системные заболевания соединительной ткани.

III. Заболевания бронхопульмональной системы, плевры и органов средостения.

IV. Заболевания органов брюшной полости и диафрагмы.

V. Климактерическая кардиопатия.

VI. Заболевания позвоночника, передней грудной стенки, плечевого пояса.

Дифференциальная диагностика стабильной стенокардии других заболеваний сердечно-сосудистой системы

Различные заболевания сердечно-сосудистой системы сопровождаются болями в области сердца.

Прежде всего, стабильную стенокардию напряжения следует отличать от других форм стенокардии и инфаркта миокарда. Сделать это можно с помощью диагностических критериев различных форм стенокардии и инфаркта миокарда, изложенных далее в соответствующих главах.

Инфаркт миокарда отличается от стенокардии значительно большей интенсивностью и продолжительностью болей в области сердца, неэффективностью приема нитроглицерина, характерными электрокардиографическими признаками (наличие зубца Q — признака некроза, куполообразным подъемом интервала ST с последующим снижением и формированием отрицательного коронарного зубца T), наличием резорбционно-некротического синдрома (в том числе, повышенное содержание в крови кардиоспецифических ферментов — КФК-МВ, ЛДГ-1, тропонина).

Воспалительные заболевания сердца практически всегда сопровождаются кардиалгиями, которые иногда бывает трудно отличить от стенокардии. Диагностические критерии миокардита, перикардита,

инфекционного эндокардита изложены в соответствующих главах. Здесь же следует подчеркнуть, что для *миокардитов* характерна связь появления кардиалгии и других неприятных ощущений в области сердца с перенесенной вирусной инфекцией; постоянные (чаще ноющие, реже — колющие) боли в области сердца (обычно в области верхушки); неспецифические изменения ЭКГ (преимущественно снижение амплитуды зубца Т, иногда отрицательный, но не симметричный зубец Т); удлинение интервала PQ, различные степени атрио-вентрикулярной блокады и аритмии сердца; положительный эффект противовоспалительной терапии.

Основными клиническими симптомами *фибринозного перикардита* являются постоянные колющие или сжимающие боли в области сердца (преимущественно слева от грудины в области III-IV межреберья), усиливающиеся при дыхании, запрокидывании головы кзади, надавливании в месте ощущения боли; шум трения перикарда (выслушивается в зоне абсолютной тупости сердца); характерные изменения ЭКГ в виде конкордантного смещения интервала ST кверху. *Экссудативный перикардит* проявляется преимущественно одышкой, расширением границ сердца во все стороны, обнаружением жидкости в полости перикарда при *эхокардиографии*, низким вольтажем ЭКГ.

В диагностике *эндокардитов* важная роль принадлежит оценке аускультативной симптоматики (изменение тембра систолического шума, появление диастолического шума), данным *эхокардиографического* исследования (признаки поражения клапанного аппарата, наличие вегетации), появлению тромбоэмболического синдрома, лихорадке. Подробно диагностические критерии инфекционного эндокардита изложены в соответствующей главе.

Аортиты имеют разнообразную этиологию, но чаще всего речь идет о сифилитическом аортите. При этом имеет место поражение коронарных артерий, иногда со **значительным** сужением их просвета.

У больных, страдающих сифилитическим аортитом, может быть достаточно выраженный синдром стенокардии. Характер боли может существенно не отличаться от стенокардии напряжения атеросклеротического генеза. Характерными особенностями сифилитического аортита, помогающими его распознаванию, являются: наличие рентгенологических и *эхокардиографических* симптомов аневризмы грудного отдела аорты, *аускультативных* признаков недостаточности клапана аорты, **положительные** серологические реакции на сифилис.

Пороки сердца могут сопровождаться болями в области сердца, однако эти боли почти никогда не имеют типичных особенностей, представленных в табл. 35 «Диагностические критерии стенокардии». Чаще всего боли в области сердца бывают колющего характера, не имеют четкой связи с нагрузкой (при нагрузке больного беспокоит преимущественно одышка), могут быть постоянными. Пороки сердца имеют соответствующую *аускультативную* картину и верифицируются с помощью *фонокардиографии* и *эхокардиографии*. Диагностика пороков представлена в гл. «Пороки сердца».

Кардиалгии могут наблюдаться также при *идиопатических кардиомиопатиях*. Однако следует подчеркнуть, что боли в области сердца наиболее характерны для гипертрофической *кардиомиопатии* (иногда это доминирующая, а порой единственная жалоба) и редко наблюдаются при *дилатационной* и *обструктивной кардиомиопатии* (при этих видах кардиомиопатии доминируют одышка и другие проявления сердечной недостаточности). Боли при идиопатических кардиомиопатиях обычно не соответствуют критериям классической стенокардии, хотя в ряде случаев отмечается связь кардиалгии с физической нагрузкой, однако, без четкого купирующего эффекта нитроглицерина. При постановке диагноза идиопатической кардиомиопатии следует принимать во внимание преимущественно молодой возраст больных, кардиомегалию, прогрессирующую сердечную недостаточность, наличие разнообразных аритмий, отсутствие признаков атеросклероза и атерогенной дислипидемии, типичные эхокардиографические признаки (подробно см. в гл. «Идиопатические кардиомиопатии»).

Артериальные гипертензии нередко сопровождаются болями в области сердца. Следует также учесть, что артериальная гипертензия является фактором риска ИБС. Характерной особенностью кардиалгии при артериальной гипертензии является четкая связь появления боли в области сердца с повышением артериального давления — *гемодинамические боли*, по определению М. С. Кушаковского. Это обычно длительные ноющие боли или ощущение тяжести в области сердца. У лиц среднего и пожилого возраста следует исключить или подтвердить боли в области сердца, обусловленные ИБС.

Для диагностики ИБС у лиц с артериальной гипертензией могут быть использованы амбулаторное ЭКГ-мониторирование, радиоизотопная *сцинтиграфия*, *стресс-эхокардиография* и нагрузочные ЭКГ-пробы (в зависимости от величины артериального давления, но конечно, не на высоте остро возникшего повышения артериального давления). Кроме того, при развитии ИБС у больного артериальной гипертензией боли в области сердца приобретают типичный для стенокардии характер.

При расслаивающей аневризме аорты характерны интенсивные боли за грудиной, в спине или эпигастральной области, боль то затихающая, то резко усиливающаяся. Возникает необходимость дифференциальной диагностики, прежде всего с инфарктом миокарда, нередко — со стенокардией. Клиническая симптоматика расслаивающей аневризмы аорты описана в гл. «Атеросклероз», раздел «Аневризма аорты».

Дифференциальная диагностика стенокардии и *тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)* обычно больших трудностей не представляет. П. М. Злочевский (1978 г.) выделяет три варианта болей при ТЭЛА: *ангинозоподобный* (более характерен для тромбоэмболии крупных ветвей или главного ствола легочной артерии), *легочно-плевральный* (при развитии инфаркта легкого с вовлечением плевры), *смешанный*. Боль при ТЭЛА интенсивная, локализуется за грудиной, появляется внезапно (вне связи с физической нагрузкой), сопровождается

одышкой, часто кровохарканьем. В диагностике ТЭЛА большое значение имеют ЭКГ-изменения (внезапные отклонения электрической оси сердца вправо, появление высоких остроконечных зубцов R в отведениях II, III, aVF, V₁₋₂, появление синдрома S_IQ_{III}, смещение интервала ST_{III} кверху от изолинии), данные рентгенологического исследования легких (вначале просветление участка легкого, в котором произошло снижение кровотока в связи с тромбоэмболией, затем появление очага инфильтрации, соответствующего инфаркту легкого), повышение температуры тела, падение артериального давления. Подробное описание клинической картины и диагностику ТЭЛА см. в гл. «Тромбоэмболия легочной артерии».

Опухоли сердца — редкая патология. Опухоли сердца бывают первичными доброкачественными (миксома, рабдомиома, фиброма, липома, папиллярная фиброэластома — исходит из эндокарда, гемангиома, тератома), первичными злокачественными (ангиосаркома, рабдомиосаркома, фибросаркома) и вторичными злокачественными (метастатическими).

Наиболее характерными клиническими проявлениями опухолей сердца являются застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости, приступы синкопе (особенно при перемене положения тела), эмболический синдром, вовлечение в патологический процесс перикарда (обычно экссудативный перикардит), боли в области сердца. Кардиалгия появляется, как правило, при вовлечении в патологический процесс перикарда. Боль в области сердца усиливается при вдохе, носит неопределенный, но обычно постоянный характер. Часто прослушивается шум трения перикарда. Указанные клинические особенности позволяют сравнительно легко провести дифференциальную диагностику стенокардии и кардиалгии при опухоли сердца. Важную роль в дифференциальной диагностике играет также эхокардиография.

Необходимость дифференциальной диагностики стенокардии и *нейроциркуляторной дистонии* (НЦД) возникает очень редко, и можно сказать, что тема мало актуальна. Объясняется это тем, что НЦД — заболевание людей молодого возраста (преимущественно юношей, подростков, молодых женщин и мужчин в возрасте до 30 лет). В этом возрасте стенокардия бывает редко. Однако иногда в молодом возрасте развивается ИБС (обычно у молодых мужчин с семейной предрасположенностью к раннему развитию ИБС).

Диагностировать НЦД нетрудно. В клинической картине этого заболевания доминируют субъективные проявления (неприятные ощущения или боли постоянного характера в области верхушки сердца, ощущение нехватки воздуха, слабости, вялости преимущественно утром, раздражительность, тревожное беспокойство), многолетнее существование субъективной симптоматики, отсутствие объективных признаков поражения миокарда и типичных ишемических изменений ЭКГ. Подробно см. в гл. «Нейроциркуляторная дистония».

Очень актуальной проблемой является дифференциальная диагностика стенокардии и *алкогольной кардиопатии*, особенно у пожилых людей, тем более, что стенокардия и инфаркт миокарда могут развиваться у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. При алкоголизме возможно развитие нескольких форм поражения сердца, в частности, алкогольной (посталкогольной) кардиалгии; алкогольной кардиопатии с электрокардиографическими и клиническими признаками поражения миокарда; посталкогольного *соматовегетативного* синдрома (гиперемия лица, потливость, тахикардия, артериальная *гипертензия*, желудочно-кишечные нарушения); алкогольной (посталкогольной) артериальной *гипертензии* (нестойкое повышение артериального давления в течение 1–1,5 недель после алкогольного эксцесса).

Необходимость дифференциальной диагностики стенокардии и алкогольного поражения сердца возникает при появлении у лиц, страдающих алкоголизмом, болей в области сердца и изменений ЭКГ. Проводя дифференциальную диагностику, следует учесть, что алкогольная кардиалгия характеризуется тянущими или ноющими постоянными болями в области сердца, которые возникают, как правило, на следующий день после опьянения, реже наблюдается неинтенсивная постоянная колющая боль в области сердца. Закономерной связи с физической нагрузкой, что характерно для стенокардии, при алкогольном поражении сердца нет. На ЭКГ часто наблюдаются изменения конечной части желудочкового комплекса, главным образом, в виде снижения амплитуды зубца Т или его негативности (отрицательный несимметричный зубец Т); возможна депрессия интервала ST *неишемического* типа; довольно часто регистрируется *экстрасистолия*. В диагностике алкогольной кардиопатии важную роль играет оценка внешнего вида, характерного для хронических алкоголиков, констатация алкогольной зависимости. Иногда дифференциальная диагностика алкогольной кардиалгии и стенокардии довольно сложна, для уточнения диагноза могут понадобиться холтеровское ЭКГ-мониторирование, ВЭМ, *стресс-эхокардиография*.

Подробно клиническая картина и диагностика поражения сердца при хроническом алкоголизме изложены в гл. «Алкогольная кардиопатия».

Дифференциальная диагностика стенокардии напряжения и кардиалгии при системных васкулитах

Системные васкулиты — группа заболеваний, в основе которых лежит генерализованное поражение сосудов с воспалением и некрозом сосудистой стенки, что приводит к *ишемическим* изменениям органов и тканей. Наиболее часто воспалительное поражение коронарных артерий — коронарит (нередко с тромбозом коронарных артерий) наблюдается при узелковом панартериите, *облитерирующем тромбангиите* (болезнь Винивартера-Бюргера), неспецифическом аортоартериите (болезнь Такаюсу). Поражение коронарных артерий вызывает значительное ограничение коронарного кровотока и приводит к

развитию клинической картины стенокардии напряжения, а при развитии тромбоза коронарных артерий — χ инфаркту миокарда. При дифференциальной диагностике стенокардии напряжения, как формы ИБС, и стенокардии, как проявления системных васкулитов, необходимо учесть, что для системных васкулитов характерны следующие особенности.

- системный характер поражения органов и систем;
- поражение центральной и периферической нервной системы;
- лихорадка различного типа, как правило, *длительная*, не поддающаяся антибактериальной терапии;
- *миалгии*, полиартралгии, реже — полиартриты;
- поражение почек;
- значительное и стойкое увеличение СОЭ, сдвиги в белковых фракциях;
- нарушения *иммунограммы*, обнаружение в крови циркулирующих иммунных комплексов.

Указанные клинические и лабораторные признаки нехарактерны для ИБС. Кроме того, для каждого заболевания из группы системных васкулитов разработаны диагностические критерии, они изложены в гл. «Системные васкулиты».

Дифференциальная диагностика стенокардии напряжения, заболеваний бронхопульмональной системы, плевры и органов средостения

Дифференцировать стенокардию напряжения и пневмонию, даже локализирующуюся в области левого легкого, достаточно просто.

При пневмонии боль в грудной клетке обусловлена вовлечением плевры в воспалительный процесс, поэтому характерным признаком этой боли является ее усиление при вдохе. Кроме того, пневмония часто сопровождается повышением температуры тела, ознобами, потливостью, характерной аускультативной (крепитация, локальные мелкопузырчатые хрипы, при долевой пневмонии — бронхиальное дыхание) и перкуторной (укорочение перкуторного звука) картиной. Диагноз пневмонии подтверждается также рентгенологическим исследованием. Однако следует учесть, что левосторонняя пневмония может быть у больного, страдающего ИБС.

Фбринозный левосторонний плеврит легко отличить от стенокардии напряжения на основании характерных для плеврита признаков. Выслушивание шума трения плевры, усиление боли при вдохе, кашле, отсутствие связи возникновения боли с физической нагрузкой, повышение температуры тела.

Коронароподобные боли могут наблюдаться при *хроническом легочном сердце* (ХЛС). Больные ощущают боль в виде сжатия, давления за грудиной, обычно постоянного характера, эта боль не *иррадирует* в левую руку, левую лопатку, не купируется нитроглицерином, но значительно уменьшается после ингаляций кислорода, применения бронхолитической терапии.

Кардиалгии при ХЛС особенно значительно выражены при наличии диффузного серого цианоза (*angina pulmonale* или гиперцианотическая ангина). Кардиалгии при ХЛС усиливаются при обострениях бронхолегочной инфекции и бронхообструктивного синдрома. ЭКГ при ХЛС характеризуется высоким остроконечным зубцом RII, III, aVF, V1–2, признаками гипертрофии миокарда правого желудочка, отклонением электрической оси сердца вправо, отсутствием типичной для ИБС депрессии интервала ST ишемического типа.

Принято считать, что кардиалгии при ХЛС связаны с растяжением легочной артерии в условиях легочной гипертензии.

Нередко стенокардию приходится дифференцировать с болями в грудной клетке, возникающими при заболеваниях пищевода (эзофагоспазм, рефлюкс-эзофагит, дивертикулы пищевода). При поражении пищевода боли обычно имеют жгучий характер, так же, как при стенокардии, локализуются за грудиной и могут иррадиировать в левую половину грудной клетки, плечи, руки, тем самым усиливая сходство со стенокардией. При дифференциальной диагностике стенокардии и заболеваний пищевода следует учесть, что при патологии пищевода все-таки практически всегда отмечается четкая связь боли не с физической нагрузкой, а с приемом пищи, боли носят преимущественно жгучий характер, усиливаются или появляются при глотании (особенно характерен этот признак при раке пищевода), нередко появление боли связано с видом пищи (твердая, холодная, острая). Важно также выявление зависимости возникновения боли от положения больного (боли 360и рефлюкс-эзофагитах появляются или усиливаются в положении лежа) Боли, возникающие при патологии пищевода, редко сопровождаются типичными ишемическими изменениями ЭКГ. Распознаванию заболеваний пищевода, и следовательно, генеза болей способствуют фиброэзофагогастроскопия, рентгеноскопия пищевода. Подробно диагностика заболеваний пищевода, эзофагеальной боли и стенокардии изложена в соответствующих главах руководства «Диагностика болезней внутренних органов»

Медиастиниты и опухоли средостения являются достаточно редкой группой болезней и, следовательно, нечастой причиной болей за грудиной, требующих дифференциальной диагностики со стенокардией. Необходимость в дифференциальной диагностике обычно появляется уже на поздних стадиях развития опухоли средостения, когда уже есть остальные признаки этой патологии (затруднение дыхания, глотания в связи со сдавлением пищевода, синдром сдавления верхней полой вены, выраженное утолщение шеи, набухание шейных вен, признаки опухоли средостения при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки). Медиастиниты наряду с выраженными загрудинными болями, одышкой, отечностью шеи сопровождаются высокой температурой тела, ознобами, резким увеличением СОЭ.

Дифференциальная диагностика стенокардии напряжения и заболеваний органов брюшной полости и диафрагмы

Заболевания органов брюшной полости и диафрагмы очень часто сопровождаются рефлекторными кардиалгиями. Любое заболевание желудка и 12-перстной кишки (в первую очередь, язвенная болезнь), желчевыводящих путей, поджелудочной железы, печени, кишечника могут вызвать появление болей в области сердца. Поэтому необходимо тщательно проанализировать данные анамнеза, прежде всего, особенности болевого синдрома, связь возникновения боли с приемом пищи, характерный для язвы желудка и 12-перстной кишки ритм боли, выраженные диспептические явления, данные физикального исследования органов брюшной полости. Разумеется, решающая роль в постановке диагноза принадлежит ФЭГДС (при отсутствии подозрений на инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию), рентгеноскопии желудка, ультразвуковым методом исследования. Следует принимать во внимание наличие или отсутствие симптоматики атеросклероза. Нужно также отметить, что при рефлекторной стенокардии, обусловленной заболеваниями органов брюшной полости, ишемический тип изменений ЭКГ встречается реже, чем при ИБС. Важным является также и то, что при кардиалгии, обусловленной патологией органов брюшной полости, отсутствует связь боли в области сердца с физической нагрузкой.

В ряде случаев кардиалгии наблюдаются при синдроме Удена-Ремхельда (гастрокардиальном синдроме). При этом синдроме имеет место значительно выраженный подъем диафрагмы вследствие вздутия кишечника и метеоризма. В этом случае боли появляются после еды, сопровождаются выраженным метеоризмом, успокаиваются после отрыжки, приема активированного угля, валокардина и препаратов мяты, опорожнения кишечника. При гастрокардиальном синдроме Удена-Ремхельда при перкуссии живота обнаруживается высокий тимпанит (до уровня IV-II межреберья слева), рентгенологическое исследование выявляет высокое стояние диафрагмы.

Актуальной проблемой является дифференциальная диагностика стенокардии и диафрагмальной грыжи, при которой у 15–20% пациентов боль может локализоваться в области сердца. Однако чаще всего боль при диафрагмальной грыже локализуется в подложечной области и распространяется по ходу пищевода, реже наблюдается иррадиация боли в спину и межлопаточную область. Следует учитывать, что боли при диафрагмальной грыже чаще всего появляются после еды, особенно обильной, после подъема тяжестей, при кашле, метеоризме, исчезают или уменьшаются после отрыжки, рвоты, глубокого вдоха, перехода из горизонтального в вертикальное положение, после приема антацидов, воды. Кроме болевого синдрома, для диафрагмальной грыжи характерны отрыжка кислым желудочным содержимым с примесью желчи, регургитация (срыгивание) пищи, принятой недавно, дисфагия, изжога, жжение и боли в языке, гипохромная анемия (в

связи с повторными скрытыми кровотечениями из нижнего отдела пищевода и желудка, обусловленными рефлюкс-эзофагитом, эрозивным гастритом). Диагноз диафрагмальной грыжи подтверждается при рентгенологическом исследовании желудка и пищевода и ФЭГДС.

Диагностика болезней желудка, желчевыводящих путей, кишечника, печени, поджелудочной железы, диафрагмальной грыжи подробно освещена в соответствующих главах руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Дифференциальная диагностика стенокардии с болями при заболеваниях передней грудной стенки, позвоночника

Кардиалгии очень часто наблюдаются при заболеваниях периферической нервной системы, мышц плечевого пояса, позвоночника, передней грудной стенки.

Наиболее часто боли в грудной клетке, в том числе с иррадиацией в область сердца, наблюдаются при дегенеративных заболеваниях позвоночника: *остеохондрозе межпозвонковых дисков* (особенно в области шейного и грудного отделов позвоночника), *спондилоартрозе*.

Дегенеративные заболевания позвоночника приводят к вторичным поражениям нервных корешков, что и обуславливает появление боли в грудной клетке. Механизм боли можно объяснить следующим образом (И. Г. Аллилуев, 2000):

- сдавление корешка смещенным межпозвонковым диском с появлением симптомов шейно-грудного радикулита;
- ирритативно-воспалительные изменения нервных корешков (при этом наблюдается волнообразное периодическое усиление и ослабление боли);
- раздражение пограничной симпатической цепочки.

Проводя дифференциальную диагностику стенокардии и кардиалгии при дегенеративных поражениях позвоночника, следует помнить, что эти заболевания очень часто сочетаются с ИБС.

При остеохондрозе межпозвонковых дисков характерна связь болей в грудной клетке с определенными позами и движениями. Боли появляются при отведении руки кзади, подъеме выше горизонтального уровня, наклоне и повороте головы, ночью в постели (от длительного пребывания в одном положении). Чаще всего боли не приступообразные, не связаны с ходьбой, подъемом по лестнице (но могут возникнуть внезапно при неловком движении, подъеме тяжестей), не купируются нитроглицерином. Характерным является симптом Спурлинга: надавливание на голову при наклоне слегка вперед и в сторону поражения провоцирует боль в задней части шеи или надлопаточной области. Важным диагностическим тестом является купирование боли в области сердца мероприятиями, направленными на уменьшение клинических проявлений остеохондроза (массаж шейно-грудного отдела позвоночника, декомпрессия плечевого сплетения, физиотерапевтические мероприятия).

Рентгенография шейно-грудного отдела позвоночника выявляет признаки остеохондроза межпозвонковых дисков.

Иногда кардиалгия наблюдается при синдроме *позвоночного нерва* (синдром Барре-Льец) — сдавливании и раздражении симпатического сплетения позвоночной артерии, чаще всего остеофитами **унковертебральных** сочленений или вследствие подвывиха шейных позвонков, при наличии врожденного синостоза (блока) смежных шейных позвонков. Заболевание носит обычно односторонний характер и при левосторонней локализации кардиалгии наблюдается часто.

Наряду с **кардиалгиями** (обычно это постоянные жгучие боли, иногда колющие, в области вершины сердца или в прекардиальной зоне) отмечаются **пароксизмальные** боли в области затылка, шеи, темени с иррадиацией в глаза, уши, лицо.

Боли провоцируются поворотами головы, длительным лежанием в неудобной позе. Сопровождаются головокружениями, ощущениями жжения в лице, ползанием мурашек в области половины грудной клетки, левой руки и кисти. Синдром позвоночного нерва может сопровождаться преходящим выпадением полей зрения, снижением слуха на стороне поражения, головокружениями, нарушениями функции глотания.

Диагноз синдрома позвоночного нерва устанавливается на основании описанных выше характерных жалоб, обнаружения гипестезии, **гипалгезии** на стороне поражения в виде «полукуртки», а также на основании обнаружения болевой точки позвоночной артерии. Я. Ю. Попелянский (1966) указывает, что точка позвоночной артерии располагается на границе наружной и средней трети линии, соединяющей вершину сосцевидного отростка с остистым отростком II шейного позвонка.

Кардиалгии могут наблюдаться при *шейно-плечевом синдроме*, который включает признаки **сдавления** подключичной артерии, вены и плечевого сплетения. Синдром развивается при уменьшении пространства, через которое проходят эти сосуды и плечевое сплетение. **Шейно-плечевой** синдром формируется при наличии дополнительного шейного ребра (синдром **Фальконера–Ведделя**) и/или патологической гипертрофии передней лестничной мышцы (синдром **Наффцигера**) (А. И. Воробьев и соавт., 1998).

Синдром передней лестничной мышцы (синдром Наффцигера) проявляется в виде напряжения, отека, в дальнейшем — фиброза, чаще всего возникает вследствие раздражения корешков **СIII–СVII** при остеохондрозе позвоночника или **травматизации** мышцы добавочным шейным ребром.

Шейно-плечевой синдром характеризуется болями в руке, которые **иррадиируют** от плеча до кончиков пальцев (при левосторонней локализации эта боль имитирует ангинозную боль), ощущением парестезии. Указанные субъективные проявления могут сопровождаться ощущением боли в области сердца и усиливаются при поднятии рук **кверху**, во время сна, при длительном управлении машиной. В пос-

ледующем, при прогрессировании заболевания появляются отек, цианоз кисти, слабость мышц руки на стороне поражения, над ключицей может наблюдаться пульсирующая припухлость, над которой прослушивается систолический шум.

На стороне поражения определяется синдром Горнера (сужение зрачка, птоз, энофтальм) и/или симптом Адсона (уменьшение величины пульса на лучевой артерии при повороте головы в больную сторону с одновременным глубоким вдохом и приподниманием подбородка). Ослабление пульса на лучевой артерии на стороне поражения вообще считается характерным признаком, иногда можно видеть венную сеточку в области ключицы.

При рентгенографии шейно-грудного отдела позвоночника можно обнаружить явления остеохондроза межпозвонковых дисков, увеличение поперечного отростка VII шейного позвонка.

Боли в области сердца наблюдаются также при *синдроме передней грудной стенки* или синдроме большой грудной мышцы. Этот синдром может развиваться после перенесенного инфаркта миокарда, при климактерической кардиопатии, остеохондрозе межпозвонковых дисков грудного отдела позвоночника, перенапряжении и травматизации большой грудной мышцы. Патогенез синдрома заключается в развитии дистрофических изменений в большой грудной мышце под влиянием раздражения (возбуждения) соответствующих сегментов вегетативной нервной системы. Синдром передней грудной стенки клинически проявляется болями в окологрудинной области, проекции большой грудной мышцы. При левосторонней локализации синдрома появляется ощущение боли в области сердца, что требует дифференциальной диагностики со стенокардией. В отличие от стенокардии, боль при синдроме передней грудной стенки не бывает загрудинной, не связана с ходьбой, подъемом по лестнице, носит постоянный характер, не исчезает под влиянием нитроглицерина. Наиболее характерным клиническим признаком является боль при пальпации большой грудной мышцы, а также в так называемых **триггерных** точках. Этими точками являются участки прикрепления большой грудной мышцы к груди. Надавливание на эти точки вызывает боль в грудной мышце и ее напряжение. **Триггерные** точки располагаются в парастеральной области на уровне прикрепления III–IV–V ребер.

Синдром малой грудной мышцы при левосторонней локализации также может проявляться ощущением боли в области сердца, что требует дифференциальной диагностики со стенокардией. Синдром проявляется болью в области III–V ребер по срединно-ключичной линии или снаружи от нее. Боли носят тупой или жгучий характер, могут распространяться в плечо, лопатку. Как правило, боли при синдроме малой грудной мышцы возникают во время движений плечевого пояса, однако у некоторых больных могут ощущаться и в спокойном состоянии. Обычно синдром малой грудной мышцы развивается у лиц в возрасте старше 40–45 лет при длительной работе с поднятыми

руками, иногда во время сна с запрокинутыми кверху руками. Диагностировать синдром малой грудной мышцы и отличить его от стенокардии обычно нетрудно. Характерна болезненность при пальпации малой грудной мышцы. Можно воспользоваться также простым диагностическим приемом, основанным на повышении нагрузки на малую грудную мышцу. Больному предлагается в положении сидя с отведенной кзади рукой двигать локоть вперед, преодолевая сопротивление врача. При этом появляется боль или отмечается ее усиление в малой грудной мышце и в местах ее прикрепления к ребрам. Для синдрома малой грудной мышцы ишемический тип изменений ЭКГ, как правило, не характерен.

В некоторых случаях возникает необходимость дифференцировать стенокардию и *лопаточно-реберный синдром*.

При этом синдроме развивается асептический миозит m. levator scapulae. Как правило, это обусловлено ее перенапряжением при работе с поднятыми руками, переносе больших тяжестей в руках, нарушении осанки. При лопаточно-реберном синдроме боли появляются в области лопатки, носят ноющий, иногда жгучий характер, обычно являются постоянными, не купируются нитроглицерином и часто иррадиируют в область передней грудной стенки. При левосторонней локализации ощущается боль в области верхушки сердца. Диагноз лопаточно-реберного синдрома подтверждается наличием болевых точек в месте прикрепления лопатки сухожилия m. levator scapulae. При надавливании на эти точки появляется резкая боль в области предплечья с иррадиацией кпереди, иногда даже в область верхушки сердца.

Плече-лопаточный периартрит при левосторонней локализации также может быть причиной кардиалгии, которую приходится дифференцировать со стенокардией. Диагностировать плече-лопаточный периартрит можно на основании следующих симптомов:

- боли в области плечевого сустава, усиливающиеся при движении в нем, однако, боль может беспокоить и ночью, если пациент лежит на больной стороне; боль наиболее выражена при попытке отведения руки кзади;
- болезненность при пальпации точки клювовидного отростка, места прикрепления к плечевой кости дельтовидной мышцы.

Межреберная невралгия, особенно при левосторонней локализации может сопровождаться кардиалгией. При дифференциальной диагностике межреберной невралгии со стенокардией необходимо учесть, что межреберная невралгия может часто развиваться на фоне или после вирусной инфекции, нередко сочетаться с опоясывающим лишаем Herpes zoster. Кроме того, для межреберной невралгии характерны боли при надавливании в трех основных точках. в межреберье у самого позвоночника, по средней подмышечной линии (посередине пораженного нерва), спереди у края грудины.

Кардиалгия может развиваться при *синдроме Цириакса* — повышенной подвижности VIII–X ребер, в норме прочно соединенных между собой и с VII ребром.

При этом синдроме происходит длительное раздражение соответствующего межреберного нерва и окружающей клетчатки, что приводит к появлению боли. При левосторонней локализации синдрома Цириакса боли ощущаются в области сердца. Кардиалгия при синдроме Цириакса характеризуется упорными, ноющими болями, однако при резком повороте, наклоне туловища, кашле, подъеме тяжести боль может быть **интенсивной**, прокалывающей. Главным диагностическим признаком является обнаружение повышенной подвижности VIII–X ребер и появление боли при смещении этих ребер во время пальпации. Однако возможно сочетание синдрома Цириакса и ИБС. Как правило, это наблюдается у лиц пожилого возраста, у которых патологическая подвижность VIII–X ребер развилась еще в молодые годы.

Иногда приходится дифференцировать стенокардию и кардиалгию, возникающую при *синдроме Титце* — болезненном утолщении реберных хрящей в местах прикрепления их к груди.

Заболевание развивается обычно в возрасте 40–50 лет, этиология его неизвестна. Предполагается развитие асептического воспаления в реберных хрящах. Для синдрома Титце характерны постепенно увеличивающееся утолщение реберных хрящей и появление припухлости и болезненности в этих участках ребер.

Основными клиническими признаками синдрома Титце являются постоянные ноющие боли в области грудины и передней поверхности грудной клетки (**парастернально**), которые усиливаются при глубоком вдохе, разведении рук в стороны и **иррадиируют** в плечо, шею, область сердца. При осмотре грудной клетки обращают на себя внимание припухлость и значительная болезненность в месте прикрепления реберных хрящей к груди. Боль может беспокоить больного в течение нескольких месяцев и затем исчезает, но утолщение реберных хрящей может сохраняться на протяжении многих месяцев и даже лет после исчезновения боли. В отличие от стенокардии, кардиалгия при синдроме Титце не сопровождается типичными **ишемическими** изменениями ЭКГ (обычно имеется снижение амплитуды зубца Т в левых грудных отведениях), а также не отмечается усиления болей при ходьбе, подъеме по лестнице.

Дифференциальная диагностика стабильной стенокардии напряжения и климактерической кардиопатии

Климактерическая кардиопатия — дисгормональная миокардиодистрофия климактерического периода, проявляющаяся кардиалгией и объективно **регистрируемыми** изменениями в деятельности сердца (нарушения ритма, изменения ЭКГ) и сопровождающаяся клиникой климактерического невроза (А. И. Воробьев, Т. В. Шишкова, 1967). Необходимо различать климактерическую **кардиопатию** и климактерическую кардиалгию. Для климактерической кардиалгии характерны боли в области сердца, но при этом, в отличие от климактерической кардиопатии, нет изменений ЭКГ.

Дифференциальная диагностика климактерической кардиопатии и ИБС, а также подробное описание климактерической кардиопатии изложены в гл. «Климакс. Климактерический синдром» руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Программа обследования больных

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ крови: определение содержания общего холестерина, триглицеридов, холестерина низкой и высокой плотности, глюкозы, аспарагиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы.
3. Коагулограмма.
4. ЭКГ в покое и проба с физической нагрузкой (обычно ВЭМ). Нагрузочные пробы применяются чаще всего при стабильной стенокардии ФК I или II для определения толерантности к физическим нагрузкам. При хорошей толерантности коронарографическое исследование не проводится в связи с благоприятным прогнозом на ближайшие годы.
5. Эхокардиография.
6. Фармакологические нагрузочные пробы или ЧПЭС — больным со стабильной стенокардией, у которых пробу с физической нагрузкой не удается довести до диагностических критериев ишемии миокарда (обычно ФК III-IV).
7. Визуализация перфузии миокарда с помощью нагрузочной сцинтиграфии (с таллием или технецием) или стресс-эхокардиография — больным с выраженной стенокардией для функциональной оценки миокарда и принятия решения о необходимости коронарографии и хирургического лечения.
8. Холтеровское ЭКГ-мониторирование — при нечеткой клинической картине стенокардии напряжения и невозможности проведения нагрузочных тестов, при наличии сопутствующих аритмий.
9. Коронарография — по показаниям, изложенным выше.

Прогноз при стабильной стенокардии напряжения

На прогноз при стабильной стенокардии напряжения оказывают влияние различные факторы, возраст; наличие факторов риска; выраженность клинических проявлений стенокардии и ее функциональный класс; результаты инструментальных исследований, в частности функциональных нагрузочных проб; перенесенный инфаркт миокарда; характер лечения, в том числе применение методов реваскуляризации миокарда.

Средняя летальность при стабильной стенокардии напряжения составляет 4% в год среди пациентов всех функциональных классов (Ю. И. Бузиашвили, 2001). Неблагоприятно влияют на прогноз следующие факторы:

- недавно перенесенный инфаркт миокарда (до 1 года);
- перенесенная внезапная коронарная смерть с успешной реанимацией;
- впервые возникшая стенокардия (после ее стабилизации прогноз улучшается);

- III и IV функциональный класс стенокардии (5-летняя летальность при II ФК составляет 4.3% при IV ФК — 26.1% . Цит. В. С. Гасилин, Б. А. Сидоренко, 1987);
- появление приступов спонтанной стенокардии у больных со стабильной стенокардией напряжения;
- кардиомегалия, сердечная недостаточность, развитие нарушений ритма сердца;
- пожилой возраст;
- наличие изменений ЭКГ в покое (ишемическая депрессия сегмента ST, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушение внутрижелудочковой проводимости);
- артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка;
- положительные результаты ВЭМ-пробы (чем ниже толерантность к физической нагрузке и чем выраженнее ишемические изменения ЭКГ, тем хуже прогноз), при депрессии сегмента ST > 1 мм на I ступени нагрузки летальность > 5% в год (Launbjerg и соавт., 1995);
- снижение фракции выброса (при фракции выброса < 35% летальность в течение 5 лет равна 35%);
- многососудистое поражение коронарного русла по данным селективной коронарной ангиографии (Ю. И. Бузиашвили, 2001); при однососудистом поражении летальность составляет 1.5% в год, двухсосудистом — 7%, трехсосудистом — 11%, при поражении ствола левой коронарной артерии — 28% в год).

Прогрессирующая стенокардия напряжения

Прогрессирующая стенокардия напряжения — клиническая форма стенокардии, характеризующаяся внезапным увеличением частоты, тяжести и продолжительности приступов стенокардии в ответ на обычную для данного больного нагрузку.

Прогрессирующая стенокардия рассматривается как одно из проявлений нестабильной стенокардии, поэтому патогенез этой формы стенокардии см. в разделе «Нестабильная стенокардия».

Прогрессирующая стенокардия — это своего рода выраженное обострение стабильной стенокардии напряжения. Клиническая картина ее достаточно характерна, и заподозрить прогрессирование стенокардии можно даже на основании анализа анамнестических данных.

Основные клинические проявления прогрессирующей стенокардии включают следующие симптомы:

- изменение привычного порога физической нагрузки, вызывающей стенокардию (т.е. приступ стенокардии возникает в ответ на нагрузки, значительно менее интенсивные, чем это было прежде, до прогрессирования стенокардии); у некоторых больных прогрессированию стенокардии предшествуют перенесенные интеркуррентные заболевания или интенсивные психоэмоциональные нагрузки;
- учащение приступов стенокардии, более выраженная их продолжительность и более тяжелое течение;

- изменение иррадиации боли, появление новой локализации, не характерной для ранее стабильного течения;
- появление во время приступа стенокардии не наблюдавшихся ранее «вегетативных стигм» (тошноты, испарины, сердцебиений, иногда ощущение обмирания, «провала в пропасть») или удушья;
- снижение эффекта нитроглицерина, необходимость значительно-го увеличения количества принимаемых в течение суток таблеток нитроглицерина;
- присоединение к приступам стенокардии напряжения приступов стенокардии покоя;
- появление эпизодов спонтанной стенокардии без связи с физической нагрузкой;
- появление и стабилизация **ишемических** изменений ЭКГ, которых раньше не было, или которые регистрировались только во время ангинозного приступа; у некоторых больных присоединяются также и эпизоды безболевого ишемии миокарда.

Прогрессирующая стенокардия может протекать в нескольких клинических вариантах:

- вариант с учащением количества ангинозных приступов, но без существенного изменения их характера;
- вариант с увеличением длительности и интенсивности приступов стенокардии без значительного увеличения количества приступов в течение суток;
- комбинация вышеуказанных двух вариантов;
- вариант, сочетающий приступы стенокардии напряжения и стенокардии покоя.

Прогрессирующая стенокардия напряжения может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев и, конечно, представляет угрозу для развития инфаркта миокарда. Вот почему прогноз при прогрессирующей стенокардии может быть серьезным, тем более, что возможен даже внезапный летальный исход (в связи с развитием тяжелых фатальных нарушений сердечного ритма — фибрилляции или трепетания желудочков).

Прогрессирующую стенокардию необходимо дифференцировать с инфарктом миокарда. Динамическое клиническое ЭКГ и лабораторное исследование позволяют различать эти состояния. При инфаркте миокарда нитраты перестают купировать боль в области сердца, возможно развитие **кардиогенного шока**, характерны «инфарктные» изменения ЭКГ (куполообразный подъем интервала ST, появление глубокого и широкого зубца Q — признака некроза сердечной мышцы), появляется **резорбционно-некротический синдром** (увеличение СОЭ, повышение содержания в крови **тропонина Т и I** и **кардиоспецифических ферментов**).

При благоприятном течении прогрессирующей стенокардии напряжения ее клиническая симптоматика постепенно «затихает» под влиянием лечения, стенокардия стабилизируется и возвращается в привычное для больного русло, т.е. приобретает снова те особенности, которые были ей присущи до **прогрессирования**.

Спонтанная (вазоспастическая) стенокардия

Вазоспастическая (спонтанная, вариантная) стенокардия — одна из форм ишемической болезни сердца, характеризующаяся стенокардией, вследствие спазма коронарных артерий. Заболевание описано Prinzmetall и соавт. в 1959 г. и наблюдается у 2–4% больных стенокардией.

Вазоспастическая стенокардия характеризуется тем, что возникает вне связи с обстоятельствами и факторами, приводящими к повышению потребностей миокарда в кислороде, то есть отсутствует связь вазоспастической стенокардии с физической нагрузкой или внезапным повышением артериального давления. Prinzmetall и соавт. выдвинули гипотезу о связи этого вида стенокардии со спазмом коронарных артерий, что подтверждается селективной коронарографией.

У большинства больных имеет место выраженный спазм крупных, чаще субэпикардиальных ветвей коронарных артерий вплоть до их полной транзиторной окклюзии. В результате спазма субэпикардиальных ветвей коронарных артерий развивается **трансмуральная** ишемия миокарда (т.е. на всем протяжении от субэпикарда до субэндокарда). Гораздо реже развивается спазм не субэпикардиальных, а средних интрамуральных или еще более мелких субэндокардиальных артерий, при этом ишемия миокарда не носит трансмурального характера, а чаще всего ограничивается субэндокардиальной зоной.

При селективной коронароангиографии у больных с вазоспастической стенокардией не обнаруживается явных признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, то есть отсутствует органическая их обструкция. Однако с помощью внутрикоронарной ультрасонографии Yamagishi и соавт. (1994) доказали, что при стенокардии Prinzmetall коронарный спазм развивается в участках с минимальными атеросклеротическими изменениями, не нарушающими гемодинамики в коронарных артериях ни в покое, ни под влиянием физической нагрузки. Эту же мысль подчеркивают Ламбич и Стожичич (1990): «Доказано, что у всех больных вазоспастической стенокардией, несмотря на наличие или отсутствие коронарографических признаков обструктивного поражения коронарных артерий, имеется атеросклероз различной степени. В сущности, атеросклероз коронарных артерий является субстратом спазма почти у всех больных вазоспастической формой стенокардии». Таким образом, и при вазоспастической стенокардии атеросклероз коронарных артерий играет существенную роль, но при этом отсутствует коронарная обструкция, так как атеросклеротические изменения сосудов минимальны. Следовательно, ведущее значение в развитии вазоспастической стенокардии играет динамическая обструкция коронарных артерий, обусловленная их спазмом.

Механизмы развития коронароспазма при вазоспастической стенокардии многообразны и заключаются в следующем:

- дисбаланс продукции эндотелием коронарных артерий **вазоконстрикторных** и **вазодилатирующих** веществ; значительно снижается синтез вазодилататоров азота оксида, **простациклина**, и резко увеличивается

продукция вазоконстрикторов, эндотелина, тромбосана (он вырабатывается не только тромбоцитами, но и эндотелиоцитами), ангиотензина II;

- сосудосуживающее влияние симпатической нервной системы на коронарные артерии через возбуждение α -адренорецепторов (региональная симпатическая дисиннервация, Sakata и соавт., 1997);
- увеличение плотности H_1 -гистаминовых рецепторов в коронарных артериях, что вызывает их спазмирование под влиянием гистамина;
- увеличение поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки коронарных артерий, что приводит к повышению их тонуса;
- уменьшение количества водородных ионов H^+ в коронарных артериях; ионы водорода H^+ являются антагонистами ионов кальция, следовательно, спазм коронарных артерий развивается при увеличении количества ионов Ca^{++} и уменьшении ионов H^+ ; существует циркадный ритм содержания водородных ионов: известно, что в ранние утренние часы их концентрация в организме снижена и коронарные артерии больше подвержены спазмированию, во второй половине дня, напротив, концентрация водородных ионов повышена, и коронарные артерии спазмируются значительно реже;
- наличие в коронарной артерии даже минимальных атеросклеротических изменений способствует развитию и поддержанию коронароспазма; обусловлено это тем, что в области атеросклеротической бляшки происходит скопление тромбоцитов, выделение ими тромбосана, под влиянием которого развивается коронарный спазм и повышается агрегация тромбоцитов.

В настоящее время установлено, что коронарный спазм способен вызывать органические повреждения коронарных артерий или усугублять уже имеющиеся изменения стенки, вызванные атеросклеротическим процессом. Ламбич и Стожичич (1990) указывают, что спазм коронарных артерий приводит к повреждению эндотелия в виде фрагментации клеток и десквамации в месте констрикции с последующим скоплением тромбоцитов и выделением тромбосана, который усугубляет коронароспазм и дальнейшую агрегацию тромбоцитов. Кроме того, в месте повреждения коронарных артерий выделяется большое количество лейкотриенов и серотонина, вызывающих вазоконстрикцию.

Коронарный спазм у пациентов с вариантной стенокардией вызывает стаз крови в коронарных артериях и способствует превращению фибриногена в фибрин, о чем свидетельствует увеличение содержания в крови фибринопептида А — маркера образования фибрина (Irie и соавт., 1989). Установлены циркадные ритмы уровня фибринопептида А в крови больных с вазоспастической стенокардией: наибольшее содержание его обнаруживается в крови в период от полуночи до ранних утренних часов, что совпадает с частотой развития приступа стенокардии в это же время (Ogawa и соавт., 1989). У больных с вазоспастической стенокардией отмечены также изменения фибринолитической активности в течение суток (наиболее низкий уровень в ранние утренние часы, что четко коррелирует с частотой развития ангинозных приступов в это же время).

Большое значение в развитии вазоспастической стенокардии имеет также нарушение микроциркуляции в мелких ветвях коронарных артерий.

Все вышеуказанные патогенетические факторы, вызывающие развитие коронарспазма, имеют значение не только в развитии стенокардии Prinzmetall, но являются также факторами развития стабильной стенокардии, так как под влиянием спазма некротическая коронарная обструкция трансформируется в критическую.

Факторы риска

Установлено, что важным фактором риска развития вазоспастической стенокардии является курение (Kim, Lee, 1999). В литературе сообщается, что фактором, предрасполагающим к развитию вазоспастической стенокардии, является гипомагнемия (Igawa и соавт., 1995).

Провоцировать ангинозный приступ могут также гипервентиляция (провоцирующее действие гипервентиляции предотвращается введением внутривенно магния сульфата), локальное или общее охлаждение.

Клинические проявления и ЭКГ-изменения

Больные со спастической стенокардией обычно моложе, чем пациенты, страдающие стабильной или нестабильной стенокардией атеросклеротического генеза и, как правило, не имеют факторов риска ИБС, за исключением курения.

Основным клиническим проявлением вазоспастической стенокардии является внезапно возникающий в состоянии покоя, вне связи с физической нагрузкой или подъемом артериального давления, приступ интенсивной боли в области сердца. Эта боль имеет, как правило, типичную загрудинную локализацию и иррадиацию, и продолжается около 10–20 мин. Иногда боль имеет более широкую зону локализации и может быть более продолжительной — до 30 мин. У некоторых больных приступы ангиоспастической стенокардии все-таки могут провоцироваться физической нагрузкой в ранние утренние часы, но не в другое время суток (возможно, потому что утром тонус коронарных артерий выше, чем днем). Характернейшей особенностью вазоспастической стенокардии является появление ангинозных приступов в промежутке времени от полуночи до 8 ч утра, нередко в 3–4 ч ночи. Приступы стенокардии иногда становятся циклическими, в виде серий атак из 2–5 приступов, следующих один за другим, с интервалами от 2–15 до 30–60 мин. Приступы стенокардии могут быть **одиночными**, но могут спорадически возникать 1 раз в сутки, 1 раз в неделю или месяц. У некоторых больных формируется определенная закономерность появления ангинозных приступов, например, рано утром с интервалом в 2, 3 или 4 месяца, т.е. интервалы между рецидивами стенокардии могут **быть** одинаковыми, постоянными.

Провоцировать появление приступов вазоспастической стенокардии могут общее или местное охлаждение, гипервентиляция. Общее состояние больных в момент приступа стенокардии в большинстве

случаев можно оценить как состояние средней тяжести. Могут отмечаться бледность кожи, гипергидроз. При исследовании сердечно-сосудистой системы можно обнаружить приглушение сердечных тонов. Артериальное давление и частота пульса нормальные. Однако приблизительно у 50% больных во время приступа вазоспастической стенокардии наблюдаются нарушения сердечного ритма. Об этом следует помнить практическому врачу, т.к. иногда нарушения сердечного ритма определяют прогноз жизни больного. У больных могут быть зарегистрированы экстрасистолия (желудочковая, суправентрикулярная, политопная), пароксизмальная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий. По данным Керин и соавт. (1982), желудочковая экстрасистолия регистрируется у 85% больных при смещении интервала ST вверх на 4 мм над изолинией и выше. Описаны даже случаи клинической смерти во время приступа вазоспастической стенокардии в связи с развитием фибрилляции желудочков.

Нарушения ритма сердца обусловлены трансмуральной ишемией, возникающей во время спазма субэпикардальных коронарных артерий. В связи с преходящим характером ишемии миокарда нарушения сердечного ритма также являются транзиторными.

Чрезвычайно характерны ЭКГ изменения. Классическим ЭКГ-признаком вазоспастической стенокардии является **быстропреходящий** подъем интервала ST, свидетельствующий о трансмуральной ишемии миокарда. Интервал ST смещается вверх над изолинией на 2 мм или больше, иногда это смещение принимает куполообразный характер и сливается с зубцом T, что заставляет проводить дифференциальную диагностику с инфарктом миокарда. В отличие от инфаркта миокарда, приступ вазоспастической стенокардии хорошо купируется нитроглицерином, после чего исчезают и ЭКГ-проявления. Наиболее часто подъем интервала ST при вазоспастической стенокардии наблюдается в отведениях II, III, aVF, реже — в отведениях I, aVL и грудных.

При спазмировании не эпикардальных, а более мелких интрамуральных и субэндокардиальных ветвей коронарных артерий ишемия миокарда является не трансмуральной, а чаще субэндокардиальной, что проявляется на ЭКГ смещением интервала ST не вверх, а книзу по ишемическому типу (обычно строго горизонтальное смещение).

Во время приступа вазоспастической стенокардии могут наблюдаться изменения зубца T. Обычно подъем интервала ST сопровождается появлением негативности зубца T.

У некоторых больных во время ангинозного приступа отмечается увеличение амплитуды зубца R, обычно это наблюдается при спазмировании двух или трех коронарных артерий и появлении дисфункции левого желудочка (Ламбич, Стожичич, 1990).

У многих больных отмечается удлинение интервала QT, но чаще всего это время увеличивается перед развитием коронарospазма.

При подозрении на появление приступов вазоспастической стенокардии целесообразно проводить суточное ЭКГ-мониторирование. Это особенно важно, когда возникают предположения о возможное-

ти стенокардии Prinzmetall, но анамнез не очень убедителен, больной не находится в стационаре и выполнить ЭКГ-исследование невозможно. Суточное холтеровское ЭКГ-мониторирование позволяет не только констатировать **вазоспастическую** стенокардию, но и зарегистрировать различные нарушения ритма сердца, а также эпизоды бессимптомного смещения интервала ST вверх от изолинии (так называемые безболевые формы стенокардии Prinzmetall).

На рис. 42 представлена ЭКГ больного во время приступа вазоспастической стенокардии.

В **межприступном** периоде состояние больных удовлетворительное, переносимость физических нагрузок хорошая, ЭКГ нормальная.

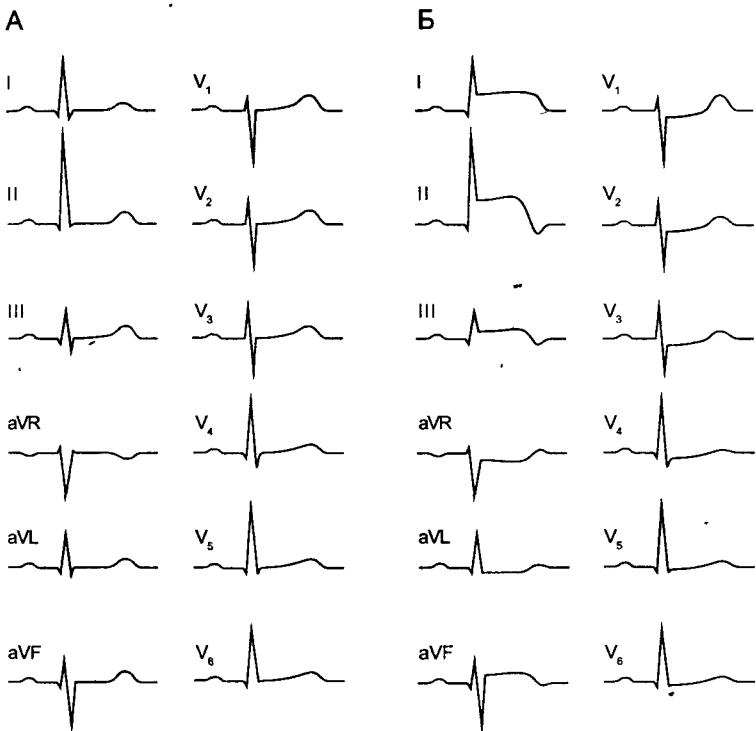


Рис. 42. Электрокардиограмма больного В., 46 лет, до (А) и во время (Б) эпизода стенокардии Prinzmetall.

До приступа вазоспастической стенокардии ЭКГ нормальная, во время приступа выявлен подъем интервала ST в I, II, III стандартных отведениях, а также aVF. Зарегистрировано реципрокное смещение интервала ST книзу от изолинии в отведениях aVR, aVL, V₁-V₆. После приема нитроглицерина ЭКГ вернулась к исходной.

Пробы с физической нагрузкой (ВЭМ, тредмил-тест) выявляют высокую толерантность и отсутствие **ишемических** изменений ЭКГ в связи с отсутствием выраженного **атеросклеротического** процесса в коронарных артериях и их стенозирования.

Нагрузочные пробы для диагностики вазоспастической стенокардии

Для диагностики вазоспастической стенокардии во **внеприступном** периоде применяются нагрузочные пробы (эргометриновая, гипервентиляционная, холодовая и **информационная**).

Эргометриновая проба

Основана на том, что эргометрин (эргоновин), являющийся производным **лизергиновой** кислоты, способен путем **стимуляции** **а-адренергических** и **серотониновых** рецепторов вызывать спазм коронарных артерий и преходящую ишемию миокарда. Проба выполняется следующим образом. Эргометрин вводят внутривенно болюсом в возрастающих дозах с интервалом 5 мин — 0.0125; 0.025; 0.05; 0.1; 0.2; 0.3; 0.4 мг. Проба проводится под постоянным контролем ЭКГ как в период введения препарата, так и в течение 15 мин после введения последней дозы. Одновременно производят измерение артериального давления. Критериями положительной пробы являются приступ стенокардии и подъем интервала ST над изолинией на 1 мм и выше по сравнению с ЭКГ до введения эргометрина. При появлении критериев положительной пробы введение эргометрина прекращают. Коронароспазм, наступающий в ответ на введение эргометрина в вену, можно увидеть во время коронарной ангиографии. Проба с эргометрином считается высокочувствительной и специфичной.

Во время введения эргометрина могут быть осложнения: повышение артериального давления, рвота, боль в груди, нарушения ритма сердца (наблюдаются на высоте подъема интервала ST), быстро исчезающие после прекращения введения эргометрина.

Описаны случаи наступления внезапной смерти после введения эргометрина (вследствие длительного коронароспазма). Поэтому при затяжном коронароспазме следует вводить внутривенно нитроглицерин.

Пробас гипервентиляцией легких

Основана на том, что гипервентиляция вызывает внеклеточный алкалоз, снижение содержания водорода и повышение содержания кальция в **гладкомышечных** клетках коронарных артерий, индуцируя коронароспазм. Проба проводится в положении лежа, натошак, после отмены **антиангинальных** препаратов. Больной дышит интенсивно и глубоко с частотой 40–50 дыханий в минуту в течение 3–5 мин до появления головокружения. Обязателен контроль ЭКГ во время гипервентиляции и в течение 15–20 мин после окончания гипервентиляции, т.к. возможно появление отсроченной положительной реакции. Критерии положительной пробы те же, что и с эргометрином.

Холодовая проба

Проводится в утренние часы, не ранее, чем через 2 ч после приема нитроглицерина в связи с приступом стенокардии. До начала пробы больной должен лежать в течение 15–20 мин. Холодовая проба заключается в том, что больной погружает кисть и предплечье правой руки в холодную воду (при $t^{\circ} = 0^{\circ}\text{C}$) с мелкими кусочками льда на 3–5 мин. ЭКГ регистрируется во время пробы и в течение 5–7 мин после ее окончания. В случае положительной пробы появляется приступ боли в области сердца и регистрируется подъем интервала ST на ЭКГ.

Информационная проба

Осуществляется в процессе выполнения больным телеигры (хоккей, футбол с попыткой забить как можно больше голов или другие телеигры) с помощью специальной видеоприставки в течение 5 мин. Проба может привести к появлению коронарospазма и ангинозного приступа с подъемом интервала ST.

В специализированных кардиологических отделениях применяют также пробу с *внутрикоронарным введением ацетилхолина*, основанную на развитии спазма при введении ацетилхолина отдельно в правую или левую коронарную артерию. Проба отличается высокой чувствительностью (около 90%) и специфичностью (99%) и более безопасна по сравнению с эргометриновой.

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

Диагностические критерии вазоспастической стенокардии представлены в табл. 36.

Вазоспастическую стенокардию необходимо дифференцировать со стенокардией напряжения, дифференциальная диагностика представлена в табл. 37.

Вазоспастическая стенокардия может быть изолированной, самостоятельной формой ишемической болезни, но нередко может сочетаться со стабильной стенокардией напряжения. Иногда приступы вазоспастической стенокардии сопровождаются мигренью, синдромом Рейно. Описаны также случаи развития вазоспастической стенокардии у больных с тиреотоксикозом и после приема алкоголя.

Программа обследования больных с вазоспастической стенокардией

1. Общий анализ крови.
2. Биохимический анализ крови, определение содержания в крови холестерина общего, триглицеридов, холестерина низкой и высокой плотности, глюкозы, аспарагиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы.
3. Коагулограмма.
4. ЭКГ в покое.

Табл. 36. Диагностические критерии вазоспастической стенокардии

Критерии	Примечания
1. Возникновение приступов стенокардии в покое, обычно в конце ночи, в ранние утренние часы	
2. Цикличность приступов стенокардии, появление их через определенные временные интервалы, нередко одинаковые (1 раз в день, 1 раз в неделю, 1 раз в месяц и т.д.)	
3. Отсутствие связи возникновения приступов стенокардии с физической нагрузкой в течение дня	У некоторых больных приступы стенокардии провоцируются физической нагрузкой, но только рано утром (с 5 до 8 ч.). В другое время суток физическая нагрузка переносится хорошо (вариабельный утренний порог возникновения стенокардии)
4. Преходящий подъем интервала ST во время ангинозного приступа	У 20–30% больных во время приступа стенокардии отмечается депрессия интервала ST ишемического типа или инверсия зубца T
5. Отсутствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий или совершенно интактные коронарные артерии (при коронарографии)	При интактных коронарных артериях при селективной коронарографии можно обнаружить с помощью внутрикоронарного ультразвукового исследования незначительное атеросклеротическое поражение
6. Развитие приступа стенокардии и подъем интервала ST после внутривенного введения эргометрина или после внутрикоронарного введения ацетилхолина, после гипервентиляционной или холодовой пробы.	
7. Купирующий стенокардию и профилактический эффект нитроглицерина и антагонистов кальция, но не β -адреноблокаторов	

5. ВЭМ.
6. Холтеровское ЭКГ-мониторирование.
7. Гипервентиляционная и холодовая пробы.
8. Эхокардиография.

Исходы и прогноз при вазоспастической стенокардии

По данным Makamura и соавт. (1987), Walling и соавт. (1987), Yasue и соавт. (1988), 5-летняя выживаемость колеблется от 89 до 97%. На фоне лечения антагонистами кальция летальность за 3–4 года наблюдений составляет около 2%.

Табл. 37. Дифференциальная диагностика вазоспастической стенокардии и стенокардии напряжения

Признаки	Стенокардия напряжения	Вазоспастическая стенокардия
Условия возникновения приступа стенокардии	Приступ развивается после физической нагрузки или эмоционального напряжения, острого подъема артериального давления	Приступ возникает в состоянии покоя
Время возникновения приступа стенокардии	Приступ развивается в любое время суток	Приступ развивается чаще всего ночью или рано утром
Длительность периодов нарастания и уменьшения интенсивности боли	Продолжительность периода нарастания боли превышает длительность периода ее ослабления	Периоды нарастания и уменьшения интенсивности боли одинаковы по длительности
Типичные изменения ЭКГ	Депрессия сегмента S ишемического типа (у небольшой части больных в сочетании с аритмиями)	Подъем сегмента ST (у 50% больных в сочетании с аритмиями)
Возникновение приступа стенокардии при выполнении пробы с дозированной физической нагрузкой	Характерно	Не характерно
Толерантность к физической нагрузке	Обычно низкая	Обычно высокая
Данные коронарографии	Сужение коронарных артерий, значительно выраженное и распространенное вовлечение 2-3 артерий	Коронарные артерии нормальные или незначительно измененные
Размеры и локализация возможного в последующем инфаркта миокарда	Любая локализация и любая протяженность	Обычно трансмуральный, обширный, локализация соответствует отведениям, в которых ранее отмечалось повышение интервала ST
Влияние течения ангинозного приступа β -адреноблокаторов	Положительное	Отсутствие эффекта или ухудшение

Факторами, неблагоприятно влияющими на прогноз жизни и способствующими развитию инфаркта миокарда, являются.

- наличие спазма одновременно в нескольких коронарных артериях;
- отсутствие длительного лечения антагонистами кальция;
- дисфункция левого желудочка;
- прогрессирующее течение заболевания с часто повторяющимися рецидивами;

- подъем сегмента ST одновременно в отведениях, отражающих переднюю и заднюю стенку миокарда левого желудочка;
- появление во время ангинозного приступа нарушений сердечного ритма и внутрисердечной проводимости (желудочковой тахикардии, частых политопных желудочковых экстрасистол, полной атриовентрикулярной блокады и др.);
- первые 3 месяца от первого приступа вазоспастической стенокардии (30–40% всех случаев смерти от вазоспастической стенокардии и 40–90% всех случаев развития инфаркта миокарда приходится на этот срок).

Отдаленный прогноз больных с вазоспастической стенокардией при лечении антагонистами кальция считается, в целом, благоприятным. При применении антагонистов кальция у многих больных приступы вазоспастической стенокардии в течение многих лет могут не повторяться.

Примеры формулировки диагноза

1. ИБС: стабильная стенокардия напряжения, ФК-I, НО.
2. ИБС: стабильная стенокардия напряжения, ФК-III, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда в 1999 г.), политопная желудочковая экстрасистолия, НI.
3. ИБС: вазоспастическая стенокардия, НО.
4. ИБС: вазоспастическая (спонтанная) стенокардия и стенокардия напряжения, ФК-III, НI.
5. ИБС: прогрессирующая стенокардия (дата), НI.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Острый коронарный синдром — период выраженного обострения ишемической болезни сердца, характеризующийся клиническими, электрокардиографическими и лабораторными признаками, позволяющими подозревать развивающийся инфаркт миокарда (первичный, повторный или рецидивирующий) или нестабильную стенокардию.

Термин «острый коронарный синдром» обычно используется на том этапе обострения ИБС, когда еще отсутствуют или не могут быть получены данные, позволяющие точно поставить диагноз одного из этих состояний (Н. А. Грацианский, 2000). В частности, на этой стадии в течение определенного времени не удается получить четких данных в пользу наличия или отсутствия признаков некроза миокарда.

Таким образом, термин «острый коронарный синдром» — это предварительный диагноз, обозначающий состояние больного при поступлении или в первые часы после поступления в стационар. С течением времени наблюдение за состоянием больного, анализ результатов повторных электрокардиографических и лабораторных исследований позволят точно установить, что лежит в основе острого коронарного синдрома — развивающийся инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия.

Внедрение в клиническую практику термина «острый коронарный синдром» обосновано и целесообразно. Объясняется это, во-первых, общностью патогенеза различных форм острого коронарного синдрома; во-вторых, частым отсутствием возможности быстро разграничить эти клинические формы; в-третьих, необходимостью следовать определенным алгоритмам лечебных мероприятий в зависимости от особенностей ЭКГ (острый коронарный синдром с подъемом или без подъема интервала ST).

ИБС протекает с периодами стабильного течения и обострения. Выраженное обострение ИБС, каковым является острый коронарный синдром, требует госпитализации больных в связи с тяжестью клинической картины, возможностью развития инфаркта миокарда, а также необходимостью оказания экстренной медицинской помощи.

В течение 2000–2001 г.г. опубликован ряд документов, определяющих основы диагностики, объем обследования и тактику ведения больных с острым коронарным синдромом. Такими регламентирующими документами являются рекомендации групп экспертов Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца; рекомендации Европейского кардиологического общества; рекомендации, разработанные комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов.

Термин «острые коронарные синдромы» объединяет следующие состояния:

- инфаркт миокарда с подъемом интервала ST;
- инфаркт миокарда без подъема интервала ST;
- нестабильная стенокардия.

Как указывалось ранее, диагноз острого коронарного синдрома является предварительным и используется на догоспитальном этапе, при поступлении в стационар и в первые часы после госпитализации пациента до тех пор, пока диагноз полностью определится. Однако врач должен начать лечение острого коронарного синдрома как можно раньше, с тем чтобы предупредить неблагоприятные исходы заболевания. В настоящее время принято считать, что выбрать тактику лечения можно, прежде всего, на основании результатов простого, доступного и широко распространенного диагностического метода — электрокардиографии в 12 отведениях. В зависимости от результатов ЭКГ-исследования предложено выделять 2 категории больных с острым коронарным синдромом:

1. Острый коронарный синдром со стойким подъемом интервала ST или «новой» блокадой левой ножки пучка Гиса;

1. Острый коронарный синдром без подъема интервала ST.

Острый коронарный синдром со стойким подъемом интервала ST (или впервые возникшей полной блокадой левой ножки пучка Гиса) имеет в своей основе острую тотальную тромботическую окклюзию одной или нескольких коронарных артерий, что как раз ассоциируется со стойкой элевацией интервала ST. Согласно данным Savonitto и соавт. (1999), более чем у 80% больных с острым коронарным синдромом с подъемом интервала ST развивается инфаркт миокарда, причем у большинства из них Q-позитивный инфаркт миокарда, у меньшей части — Q-негативный инфаркт. Разумеется, основной целью лечения острого коронарного синдрома с подъемом интервала ST в силу вышеизложенного является быстрое, полное и стойкое восстановление просвета коронарной артерии при помощи тромболитика (при отсутствии противопоказаний) или первичной коронарной ангиопластики. Тромболитис может значительно ограничить размеры некроза, улучшить прогноз при остром коронарном синдроме с подъемом интервала ST за счет раннего восстановления кровотока в окклюзированной коронарной артерии.

Острый коронарный синдром без стойкого подъема интервала ST обычно развивается у пациентов с выраженной острой ишемией (но необязательно некрозом) миокарда. У таких больных часто обнаруживаются стойкая или преходящая депрессия интервала ST, а также уплощение или негативность зубца T. В последующем у больных с острым коронарным синдромом без Стойкого подъема интервала ST возможны следующие исходы (примерно в равном проценте случаев): нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема интервала ST, преимущественно Q-негативный или (редко) — Q-позитивный. Результаты проведенных обширных контролируемых исследо-

ваний показали, что в лечении больных с острым коронарным синдромом без стойкого подъема интервала ST-тромболитические препараты неэффективны и потому не рекомендуются. Комплекс лечебных мероприятий при этом варианте острого коронарного синдрома направлен на устранение ишемии миокарда и уменьшение активно идущих процессов тромбообразования, и включает аспирин, гепарин, β -адреноблокаторы, нитраты.

Таким образом, острый коронарный синдром со стойким подъемом интервала ST ассоциируется с инфарктом миокарда (чаще всего с зубцом Q), острый коронарный синдром без стойкого подъема интервала ST — с инфарктом миокарда (чаще без зубца Q) или нестабильной стенокардией.

Номенклатура острых коронарных синдромов представлена на рис. 43.



Рис. 43. Номенклатура острых коронарных синдромов (Braunwald и соавт., 2000).

Патогенез острого коронарного синдрома

В последние годы достигнуты большие успехи в изучении патогенеза острого коронарного синдрома. Принято считать, что острый коронарный синдром является отражением острого или подострого уменьшения доставки крови и, следовательно, кислорода к миокарду, и к этому приводят основные патогенетические факторы:

- воспаление атеросклеротической бляшки;
- эрозия и разрыв атеросклеротической бляшки;
- тромбоз коронарных артерий и микроэмболия;
- коронарная вазоконстрикция.

Перечисленные основные патогенетические факторы имеют значение в развитии как инфаркта миокарда, так и нестабильной стенокардии.

Воспаление атеросклеротической бляшки

Как известно, атеросклеротический процесс протекает не монотонно, а со сменой фаз стабилизации и нестабильности. Разумеется,

нестабильность **атеросклеротической** бляшки является важным фактором, способствующим ее разрыву.

В развитии нестабильности атеросклеротической бляшки огромную роль играет развитие в ней воспалительного процесса.

Атеросклеротическая бляшка является основным компонентом атеросклеротического процесса. В ней выделяют ядро и покрышку (наружную оболочку). Ядро атеросклеротической бляшки содержит липиды — свободный холестерин и его эфиры. Ближе к периферии ядра располагаются «пенистые» клетки — макрофаги, заполненные липидами. После того, как макрофаги доставят липиды в ядро бляшки, они разрушаются, липиды выходят из них и увеличивают объем ядра атеросклеротической бляшки.

Покрышка — это участок атеросклеротической бляшки, выступающий в просвет артерии. Она является фиброзным образованием и богата коллагеном I типа и эластином. Устойчивость покрышки зависит от ее внеклеточного матрикса и главных его компонентов — коллагена и эластина, которые вырабатываются гладкомышечными клетками. В стабильной фазе атеросклеротического процесса покрышка выдерживает большое растяжение без разрыва, в нестабильной фазе — становится очень склонной к разрыву.

Сегменты покрышки бляшки, переходящие на неизмененную стенку артерий, называются плечевой областью бляшки. Плечевые области покрышки бляшки являются наиболее тонкими регионами покрышки и поэтому наиболее уязвимыми, и, как правило, разрыв атеросклеротической бляшки при ее нестабильности происходит чаще всего в этом участке.

Атеросклеротические бляшки в коронарных артериях могут быть концентрическими и эксцентрическими. Концентрические бляшки обуславливают постоянную, так называемую фиксированную степень стеноза коронарной артерии. При остром коронарном синдроме гораздо чаще встречаются и имеют большее значение эксцентрические стенозы, при которых степень коронарного стеноза может изменяться, к тому же эксцентрические бляшки чаще разрываются в плечевой области.

Развитие воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке в коронарных артериях при остром коронарном синдроме является в настоящее время общепризнанным фактом и доказано патоморфологическими исследованиями. О наличии воспаления в атеросклеротических бляшках свидетельствуют инфильтрация их макрофагами (по данным Moreno и соавт. (1994), содержание макрофагов в разорвавшихся бляшках в 6–9 раз больше, чем в стабильных атеросклеротических бляшках), большое количество Т-лимфоцитов, обнаружение тучных клеток и нейтрофилов.

Особенно большая роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки принадлежит моноцитам (макрофагам). Поступление в бляшку большого количества моноцитов и их репликация (воспроизводство, размножение) стимулируются и регулируются эндотелиальными адгезивными молекулами (VCAM-1), хемотаксическим белком

моноцитов (MCP-1), колониестимулирующим фактором моноцитов (M-CSF) и лимфоцитарным интерлейкином-2.

Макрофаги секретируют провоспалительный цитокин — фактор некроза опухоли- α , большое количество протеолитических ферментов: активаторов плазминогена, металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизины). Эти протеолитические ферменты расщепляют экстрацеллюлярный матрикс, вызывают разрушение коллагена и, таким образом, ослабляют фиброзную покрывку атеросклеротической бляшки и способствуют ее разрыву. Если макрофагами инфицировано более 15% поверхности бляшки, она переходит в нестабильное состояние.

Продукция макрофагами протеолитических ферментов стимулируется липопротеинами низкой плотности, а также цитокинами, принимающими участие в воспалительном процессе, такими, как интерферон- γ , интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-2. Кроме того, окисленные липопротеины низкой плотности и вышеназванные цитокины увеличивают экспрессию интерстициальной коллагеназы эндотелиальными клетками.

Поступление в атеросклеротическую бляшку большого количества макрофагов (моноцитов) приводит к увеличению содержания в ней липидов, так как макрофаги (моноциты) перегружены липидами («пенистые» клетки). Однако параллельно в бляшке идет процесс апоптоза макрофагов — запрограммированной их смерти. Почему развивается апоптоз макрофагов — пока не ясно, возможно, апоптоз выполняет определенную защитную роль, препятствуя чрезмерному накоплению липидов в стенке артерий. Макрофаги получают сигнал к апоптозу, после этого в их ядре активируются протеолитические ферменты, которые разрушают ДНК, и наступает гибель клетки. Во время апоптоза макрофагов происходят отщиповка микрочастиц клеток и появление на их поверхности фосфатидилсерина, а микрочастицы становятся источником тканевого фактора. В результате этих процессов при разрыве атеросклеротической бляшки резко повышается свертываемость крови.

В небольших количествах в плечевых областях атеросклеротической бляшки присутствуют тучные клетки. Они продуцируют протеолитические ферменты — трипазу и химазу, которые активируют ферменты металлопротеиназ.

Атеросклеротическая бляшка содержит значительное количество Т-лимфоцитов и отдельные базофилы. ЛПНП и особенно окисленные их формы являются хемотаксантами для Т-лимфоцитов (Palinski и соавт., 1995).

Т-лимфоциты инициируют аутоиммунные реакции по отношению к модифицированным ЛПНП, оказывают цитотоксический эффект (он обусловлен перфорином и гранзимами), а также выделяют различные цитокины, стимулирующие макрофаги и вызывающие пролиферацию гладкомышечных клеток. γ -Интерферон, продуцируемый Т-лимфоцитами, ингибирует продукцию коллагена гладкомышечными клетками и их пролиферацию.

По мнению Davies (2001), основным фактором, инициирующим воспаление в атеросклеротической бляшке при остром коронарном синдроме, является модификация (окисление) липопротеинов низкой плотности. Окисленные ЛПНП являются самым мощным стимулятором воспаления и последующих изменений атеросклеротической бляшки (Г. П. Арутюнов, 2001). Однако наряду с этим обсуждается возможная роль инфекционных агентов — *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и *Cytomegalovirus*. Наибольшее внимание исследователей привлекают хламидии. Danesh и соавт. (1997) показали, что высокий уровень серологических маркеров хламидийной инфекции в крови больных ассоциируется с высоким риском развития острых коронарных синдромов. Muhlestein и соавт. (1996) обнаружили присутствие и колонизацию хламидии в атеросклеротических бляшках. Хламидии продуцируют белки теплового шока (Hof и соавт., 1998), под влиянием которых в атеросклеротической бляшке увеличивается продукция макрофагами фактора некроза опухоли- α и других цитокинов, и повышается риск эрозии или разрыва бляшки. Однако окончательно роль хламидии и других инфекционных агентов в развитии атеросклероза вообще и острого коронарного синдрома в частности считается невыясненной.

Текущий активный воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке получает отражение в появлении в крови маркеров воспаления: в первую очередь С-реактивного протеина, интерлейкина-6, а также в увеличении содержания в крови фибриногена, количества лейкоцитов, у многих больных отмечается увеличение СОЭ. Появление маркеров воспаления связано с медиаторным воздействием цитокинов, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α .

Ослабление оболочки (покрышки) атеросклеротической бляшки, эрозия; надрыв или разрыв бляшки

Эрозиям и разрывам атеросклеротических бляшек придается огромное значение в развитии острого коронарного синдрома. Этим процессам легко подвергается так называемая нестабильная атеросклеротическая бляшка. Особенности нестабильной бляшки, подверженной эрозиям и разрывам, являются:

- большое липидное ядро, занимающее больше 40% объема всей бляшки;
- тонкая фиброзная покрышка, снижение содержания в ней коллагена;
- уменьшенное количество гладкомышечных клеток и их старение;
- накопление большого количества макрофагов, особенно в области вершины бляшки или «плечевого» региона, усиление их активности;
- наличие хронического воспаления в атеросклеротической бляшке;
- высокая секреция матриксных металлопротеиназ;
- высокая концентрация тканевого фактора (Fuster, 1994);
- скопление Т-лимфоцитов, повышенное содержание тучных клеток.

Перечисленные биологические особенности способствуют эрозии или разрыву бляшки. Постепенно увеличивающееся липидное ядро оказывает давление на покрывку и способствует ее истончению. Большое значение имеет также уменьшение количества и старение гладкомышечных клеток, в результате чего снижается продукция межклеточного матрикса, коллагена, что снижает прочность фиброзной покрывки бляшки. Уменьшение количества гладкомышечных клеток в определенной степени связано с их апоптозом, а также с нарушением продукции поврежденным эндотелием митогенных и ростовых факторов, которые в обычных условиях стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток. Т-лимфоциты, количество которых в атеросклеротической бляшке возрастает, также лимитируют пролиферацию гладкомышечных клеток и продукцию ими экстрацеллюлярного матрикса.

В настоящее время принято считать, что *главными причинами эрозий и разрывов атеросклеротической бляшки являются воспалительный процесс в ней и экспрессия воспалительными клетками протеолитических ферментов, прежде всего, металлопротеиназ, которые являются важнейшими медиаторами разрыва* (Schneider, Sobel, 2001). Большое значение в разрыве бляшки имеют также острые гиперлипидемические эксцессы (быстрое развитие выраженной гиперлипидемии).

Разрыв бляшки, обусловленный вышеперечисленными механизмами (воспалением и ослаблением фиброзной капсулы под воздействием протеолитических ферментов), принято называть активным разрывом. Однако возможен пассивный разрыв бляшки, вызванный действием механических сил (гемодинамического стресса) в наиболее слабом месте покрывки, т.е. в плечевом отделе — месте соединения бляшки со стенкой сосуда. Важнейшим фактором подверженности бляшки разрыву является «механическая усталость» ее фиброзной оболочки (Lee, Kamm, 1994). Этим термином обозначается результат длительного напряжения покрывки атеросклеротической бляшки под воздействием большого количества чередующихся растяжений и сжатий, а также сгибаний и разгибаний тех участков стенки артерий, где локализованы атеросклеротические бляшки. Такие постоянно действующие растяжения, сжатия, изгибы стенок артерий, в том числе коронарных, обусловлены работой сердца. Их число резко возрастает при тахикардии любого генеза, повышении артериального давления, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, воздействии холода. Следовательно, гемодинамический стресс способствует разрыву бляшки. Большое значение имеет так называемая геометрия бляшки. Более подвержена разрыву бляшка с крутым подъемом и резко суживающая просвет, так как она в большей мере подвержена гемодинамическому стрессу по сравнению с бляшкой с постепенным нарастанием ее величины. Значительно легче подвергаются разрывам и эрозиям бляшки с большим, рыхлым ядром, с высоким содержанием эфиров холестерина.

Таким образом, основными факторами, способствующими ослаблению покрышки и ее разрыву (надрыву) или эрозированию, являются

- воспаление атеросклеротической бляшки;
- высокая активность протеолитических ферментов макрофагов;
- большое рыхлое ядро бляшки с большим содержанием липидов;
- иммунные реакции с участием Т-лимфоцитов и цитокинов;
- гемодинамический стресс в области бляшки;
- артериальная гипертензия.

Нарушение целостности атеросклеротической бляшки проявляется различными формами острого коронарного синдрома. Однако при незначительном разрыве, хорошем развитии коллатералей, активном функционировании системы фибринолиза разрыв атеросклеротической бляшки может протекать скрыто, незаметно. С другой стороны, разрыв бляшки, вначале протекая малозаметно, может вызвать быстрый ее рост с последующим резким прогрессированием ИБС.

Тромбообразование в месте эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки

В месте разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки сразу же начинается процесс тромбообразования. После разрыва обнажается богатое липидами ядро бляшки, содержащее эфиры холестерина и тканевой фактор. Тканевой фактор является мембранным гликопротеином, инициирующим процесс свертывания крови. Вначале образуется комплекс тканевой фактор — фактор свертывания VIIa, который затем активирует IX и X факторы свертывания, что далее приводит к образованию тромбина.

Установлено, что активность тканевого фактора значительно повышается при увеличении количества макрофагов в атеросклеротической бляшке. Имеются данные о том, что моноциты (макрофаги) и лейкоциты обладают **тромбогенными** свойствами, так как способны экспрессировать тканевой фактор.

Активации свертывания крови способствуют также курение, **гиперхолестеринемия**, высокое содержание в крови **катехоламинов**, липопротеина (a), **C-реактивного протеина**.

При разрыве атеросклеротической бляшки происходит экспонирование **тромбогенных** факторов, расположенных в **субэндотелиальном** слое. К этим факторам относятся **коллаген**, фактор фон **Виллебранда** (он находится в эндотелии и тромбоцитах). Эти факторы способствуют адгезии и агрегации тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов является первым этапом формирования **тромбоцитарных** тромбов. Тромбоциты прикрепляются к поверхности поврежденного эндотелия, после чего начинается их агрегация под влиянием многочисленных факторов, содержащихся в атеросклеротической бляшке, субэндотелии и, кроме того, продуцируемых тромбоцитами — **тромбина**, **тромбоксана**, **серотонина**, **аденозиндифосфата**, фактора активации тромбоцитов. Мощный проагрегант **аденозиндифосфат** выделяется не только тромбоцитами, но преимущественно эритроцитами. Наряду с агрегацией тромбоцитов происходят

выраженная активация рецепторов II b/III a тромбоцитов и взаимодействие этих рецепторов с фибриногеном, что имеет огромное значение в последующих этапах образования тромба, особенно при неполном разрыве (надрыве) или эрозии атеросклеротической бляшки.

Степень разрыва атеросклеротической бляшки и выраженность тромбоза в месте разрыва определяют формированием той или другой клинической формы острого коронарного синдрома.

При выраженном глубоком разрыве атеросклеротической бляшки формируется тромб, растущий внутрь коронарной артерии, вызывающий ее полную окклюзию и приводящий к развитию инфаркта миокарда (как правило, с подъемом интервала ST и формированием зубца Q). Тромб, вызывающий развитие инфаркта миокарда с элевацией интервала ST, является прочным, хорошо фиксированным к стенке коронарной артерии, состоит преимущественно из фибрина, эритроцитов и небольшого количества тромбоцитов («красный тромб»).

Приблизительно у 25% больных с инфарктом миокарда без подъема интервала ST и без зубца Q ангиография выявляет полную окклюзию связанной с местом поражения коронарной артерии; частично миокард в зоне поражения снабжается кровью через коллатеральные сосуды (Н. А. Мазур, 2000). У остальных больных полной окклюзии коронарных артерий тромбом нет, но выявляется значительная степень их стенозирования, что в сочетании с коронарораспазмом и недостаточным коллатеральным кровотоком приводит к развитию инфаркта миокарда.

Спонтанный тромболизис, исчезновение коронарного спазма в последующем уменьшают продолжительность ишемии миокарда и обуславливают отсутствие формирования зубца Q.

В настоящее время с помощью ангиографических и коронароангиоскопических исследований установлено, что при неустойчивой стенокардии величина разрыва бляшки значительно меньшая, чем при инфаркте миокарда с элевацией интервала ST и зубцом Q, и чаще формируется пристеночный неокклюзирующий тромб, состоящий преимущественно из тромбоцитов и фибрина («белый тромб»). Несмотря на отсутствие полной окклюзии коронарной артерии, кровоток в ее бассейне резко снижается. Кроме того, при неустойчивой стенокардии возможны переходящие эпизоды тромбоцитарной окклюзии, продолжающиеся не более 10–15 мин. Преходящие эпизоды окклюзии и неполной окклюзии коронарной артерии могут объясняться спонтанным тромболизисом. Высвобождение вазоконстрикторных веществ поврежденным эндотелием и тромбоцитами способствует дальнейшему ухудшению коронарного кровотока.

Установлено также, что при неустойчивой стенокардии тромб в месте разрыва бляшки может фрагментироваться до мелких частиц, которые мигрируют по микроциркуляторной системе миокарда и закупоривают просвет артериол и капилляров (микроэмболии). Кроме того, наблюдаются эмболии микроциркуляторного русла тромбоцитарными агрегатами. Микроэмболизация приводит к развитию

микроскопических участков некроза (минимальное повреждение миокарда) даже при отсутствии полной окклюзии эпикардиальной коронарной артерии.

Заканчивая обсуждение этого раздела патогенеза, следует еще раз подчеркнуть, что *наиболее частая причина тромбоза коронарной артерии — разрыв фиброзной оболочки (покрышки), покрывающей атеросклеротическую бляшку, реже (приблизительно в 25% случаев) тромбоз обусловлен поверхностной эрозией бляшки.*

Спазм коронарных артерий

Роль коронароспазма в развитии острого коронарного синдрома очень велика. Коронароспазм обусловлен дисфункцией эндотелия в области атеросклеротической бляшки и в сегменте, расположенном вблизи нее, а также связан с сосудосуживающими веществами, выделяемыми тромбоцитами. О роли дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза Сказано в соответствующей главе. Здесь же следует еще раз подчеркнуть, что эндотелий продуцирует как сосудосуживающие (эндотелин), так и сосудорасширяющие вещества (простациклин, азота оксид, адреномедулин, гиперполяризующий релаксирующий фактор). В развитии острого коронарного синдрома придается значение дисбалансу между основными сосудосуживающими и сосудорасширяющими веществами.

У больных с острым коронарным синдромом резко повышается продукция сосудосуживающих веществ — эндотелина (продуцируется эндотелием), тромбоксана и серотонина (вырабатываются тромбоцитами). Эти вещества вызывают спазмирование коронарных артерий и повышение агрегации тромбоцитов. Одновременно значительно снижается синтез эндотелием сосудорасширяющих веществ (они же обладают антиагрегантным эффектом): простациклина, азота оксида. В условиях такого дисбаланса вазоактивных веществ развивается коронароспазм, создающий динамическую коронарную обструкцию, способствующую развитию острого коронарного синдрома.

Патогенез острых коронарных синдромов представлен на рис. 44.

Клиническая картина

Острый коронарный синдром без подъема интервала ST

Как указывалось выше, нарушение целостности атеросклеротической бляшки приводит к развитию различных форм острого коронарного синдрома — нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда и даже внезапной сердечной смерти. Однако возможны случаи, когда разрыв атеросклеротической бляшки вообще клинически не проявляется. Такие варианты течения острого коронарного синдрома могут иметь место при незначительном разрыве атеросклеротической бляшки, хорошо развитых коллатералях, высокой фибринолитической активности и небольшой выраженности тромбоза. По данным Davies и

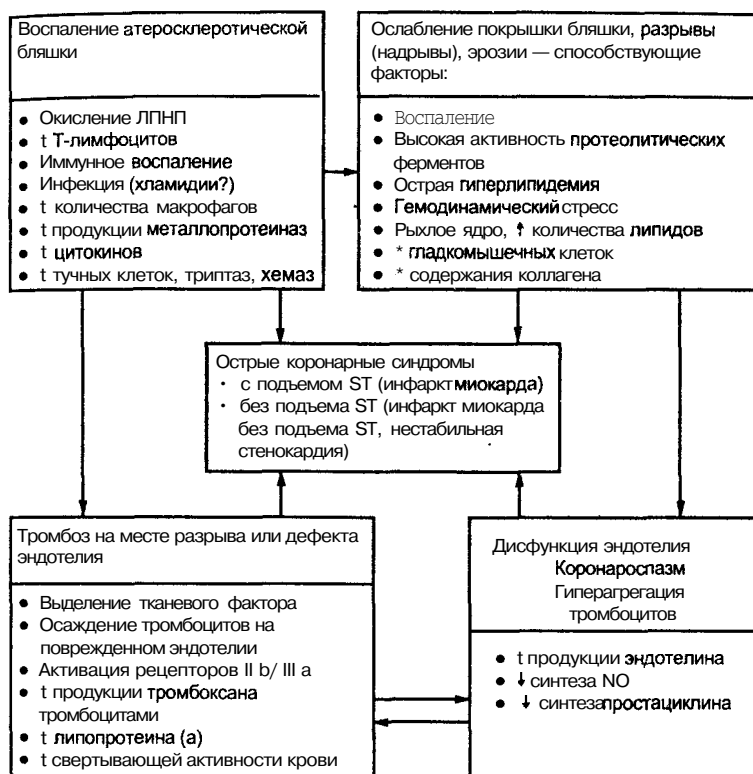


Рис. 44. Патогенез острых коронарных синдромов.

соавт. (1990) у 8% больных с коронарным атеросклерозом, погибших в результате несчастных случаев, на вскрытии обнаруживаются небольшие свежие разрывы атеросклеротической бляшки. У больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией такие разрывы встречаются в 22% случаев и чаще.

Однако у большинства больных разрыв бляшки и последующий окклюдизирующий или неполностью окклюдизирующий коронарный тромбоз приводит к развитию той или иной формы острого коронарного синдрома.

К острым коронарным синдромам без подъема интервала ST относятся нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без подъема интервала ST. Патогенез и патоморфологические особенности этих форм изложены выше.

Нестабильная стенокардия

Нестабильная стенокардия — период выраженного обострения ИБС (вариант острого коронарного синдрома), характеризующийся **прогрессированием** и качественным изменением приступов стенокардии и значительно возросшей (по сравнению со стабильной стенокардией) вероятностью развития крупноочагового инфаркта миокарда.

Согласно определению Theroux (1995), «нестабильная стенокардия» означает переход от хронического к острому периоду ИБС и от стабильного к нестабильному статусу вследствие «активации» **атеросклеротической** бляшки, инициирующей локальную агрегацию тромбоцитов и образование тромба. Разумеется, если указанные процессы будут прогрессировать и приведут к полной и длительной **тромботической** коронарной окклюзии, — нестабильная стенокардия трансформируется в инфаркт миокарда.

В МКБ-10 (Международной классификации болезней 10-го пересмотра) нестабильная стенокардия представлена в классе IX под рубрикой 120 0.

Theroux (1995) относит к нестабильной стенокардии следующие клинические формы стенокардии.

- прогрессирующая, нарастающая стенокардия (*crescendo-stenocardia*) напряжения, характеризующаяся увеличением частоты, интенсивности и продолжительности приступов за грудиной или другой эквивалентной для стенокардии боли, снижением толерантности к привычной, обычной физической или эмоциональной нагрузке, увеличением количества потребляемых для купирования боли таблеток нитроглицерина;
- впервые возникшая стенокардия напряжения и покоя (*stenocardia de novo*) с анамнезом заболевания не более 1 месяца, имеющая тенденцию к **прогрессированию**, с нарастающими проявлениями;
- ранняя постинфарктная стенокардия, выявляемая в период от 24 ч до одного месяца после инфаркта миокарда; некоторые кардиологи к ранней постинфарктной стенокардии относят стенокардию, возникающую в сроки 10–14 дней после перенесенного инфаркта миокарда, особенно, если она является стенокардией покоя;
- стенокардия после ангиопластики, развивающаяся в течение 2 недель–6 месяцев после процедуры,
- стенокардия, развивающаяся в позднем периоде после операции аорто-коронарного шунтирования (часто обусловлена поражением самого шунта);
- стенокардия **Принцметал** (вариантная стенокардия), характеризующаяся, как было указано в соответствующем разделе, тяжелыми приступами спонтанных болей в области сердца, которые отличаются **циклическостью**, периодичностью (в определенное время суток 2–6 болевых приступов с промежутками между ними от 3 до 10 мин) и выраженной элевацией интервала ST на ЭКГ, а также, часто, нарушениями сердечного ритма.

Классификация нестабильной стенокардии

Наибольшее распространение получила классификация Hamm и Braunwald (Circulation, 2000, 102 118–122), представляющая собой модифицированную классификацию нестабильной стенокардии Braunwald, предложенную в 1998 г. Классификация нестабильной стенокардии Hamm и Braunwald представлена в табл. 38. Авторы классификации распределяют больных на классы тяжести и формы нестабильной стенокардии (в зависимости от обстоятельств ее развития). Такое распределение больных нестабильной стенокардией имеет огромное значение с позиций выделения наиболее существенных клинических маркеров неблагоприятного прогноза (С. В. Шалаев, 2001).

В классификации нестабильной стенокардии Hamm и Braunwald (2000) выделяют 3 класса тяжести нестабильной стенокардии

I класс нестабильной стенокардии включает больных с прогрессирующей стенокардией напряжения (без стенокардии покоя), причем

Табл. 38. Классификация нестабильной стенокардии С Hamm и E Braunwald

Классы тяжести нестабильной стенокардии	A Развивается в присутствии экстракардиальных факторов, которые усиливают ишемию миокарда. Вторичная нестабильная стенокардия	B развивается без экстракардиальных факторов. Первичная нестабильная стенокардия	C Возникает в пределах 2 недель после инфаркта миокарда. Постинфарктная нестабильная стенокардия
I Первое появление тяжелой стенокардии, прогрессирующая стенокардия, без стенокардии покоя	I A	I B	I C
II Стенокардия покоя в предшествующий , месяц, но не в ближайшие 48 ч (стенокардия покоя, подострая)	II A	II B	II C
III Стенокардия покоя в предшествующие 48 ч (стенокардия покоя, острая)	III A	III B III B — тропонин-отрицательная III B — тропонин-положительная	III C

Примечания III B — тропонинотрицательная — нестабильная стенокардия III B класса с низким или неопределяемым уровнем тропонина в крови,

III B — тропонинположительная — нестабильная стенокардия III B класса с высоким уровнем тропонина в крови.

Пояснения в тексте

такое **прогрессирование** (то есть, по сути, тяжелая стенокардия) наступило впервые. В прогностическом плане I класс является наиболее благоприятным. Braunwald (1989) указывает, что риск смерти или развития инфаркта миокарда в течение 1 года составляет 7.3%.

II класс нестабильной стенокардии включает **больных** со стенокардией покоя, которая развилась не в течение ближайших 48 ч; приступы стенокардии покоя беспокоили больного на протяжении предшествующего месяца (стенокардия покоя **подострая**). Риск смерти или развития инфаркта миокарда составляет около 10.3%.

III класс нестабильной стенокардии является наиболее тяжелым в прогностическом плане. К III классу относятся больные со стенокардией покоя, развившейся в пределах 48 ч (стенокардия покоя **острая**). Риск сердечной смерти или развития инфаркта миокарда в течение 1 года составляет 10.8%.

Таким образом, риск кардиальной смерти и инфаркта миокарда возрастает по мере увеличения класса тяжести.

В зависимости от обстоятельств, предшествующих развитию нестабильной стенокардии, различают формы А, В, С.

Форма А нестабильной стенокардии — **вторичная** нестабильная стенокардия, развивается под влиянием **экстракардиальных** факторов, вызывающих повышение потребности миокарда в кислороде и, следовательно, ишемии. Такими **экстракардиальными** факторами могут быть анемия, инфекционно-воспалительные процессы, артериальная гипертензия или гипотензия, эмоциональная стрессовая ситуация, тиреотоксикоз, дыхательная недостаточность.

Стенокардия нестабильная вторичная, в зависимости от класса тяжести, обозначается I А, II А, III А.

По данным Braunwald (1998), риск кардиальной смерти или инфаркта миокарда в течение 1 года при форме А составляет 14.1%.

Форма В — первичная нестабильная стенокардия, которая развивается без влияния экстракардиальных факторов. Первичная нестабильная стенокардия, в зависимости от класса тяжести, обозначается I В, II В, III В.

Риск кардиальной смерти или инфаркта миокарда в течение года при первичной нестабильной стенокардии составляет около 8.5% (Braunwald, 1998).

Форма С нестабильной стенокардии — это постинфарктная стенокардия, она возникает в пределах 2 недель после инфаркта миокарда. Постинфарктная нестабильная стенокардия, в зависимости от класса тяжести, обозначается I С, II С, III С. Риск кардиальной смерти или развития нового инфаркта миокарда в течение 1 года составляет 18.5% (Braunwald, 1998).

Клиническая картина нестабильной стенокардии

Наиболее характерной клинической особенностью нестабильной стенокардии является, прежде всего, появление симптоматики, резко отличающейся от проявлений **стабильной** стенокардии. В первую оче-

редь это отражается на характере кардиальных болей. Поэтому в диагностике нестабильной стенокардии большая роль отводится тщательному анализу субъективных проявлений заболевания. Больные с нестабильной стенокардией жалуются на то, что приступы стенокардии стали более интенсивными, более продолжительными, вызываются нагрузкой меньшей, чем это было прежде (иногда даже незначительной), возникают чаще по сравнению с периодом стабильного течения стенокардии и перестали полностью купироваться приемом нитроглицерина (может быть и полное отсутствие его эффекта); может появиться иррадиация боли в места, в которые иррадиации прежде не было. Таким образом, анализ болевых ощущений больного позволяет сразу предположить дестабилизацию стенокардии и ее прогрессирование, что соответствует I классу тяжести нестабильной стенокардии.

Однако, собирая анамнез и анализируя жалобы больного, можно в ряде случаев констатировать появление типичных приступов стенокардии покоя, развившихся в пределах 48 ч (III класс) или в пределах предшествующего месяца, но не в ближайшие 48 ч (II класс).

Собирая анамнез, важно также выяснить, развивается ли нестабильная стенокардия в присутствии экстракардиальных факторов (вторичная нестабильная стенокардия) или без их влияния (первичная нестабильная стенокардия). Экстракардиальные факторы, прежде всего повышение артериального давления и тахикардия, имеют важное значение в дестабилизации стенокардии, так как повышают потребность миокарда в кислороде, и это, разумеется, надо учитывать в лечении больных нестабильной стенокардией, а также в профилактике ее развития. Вторичная нестабильная стенокардия имеет более худший прогноз по сравнению с первичной.

Постинфарктная нестабильная стенокардия возникает в пределах 2-х недель после инфаркта миокарда, имеет серьезное прогностическое значение и анализ жалоб больного позволяет сравнительно легко отнести ее к одному из классов I C, II C или III C (описаны выше).

Анализируя субъективные проявления нестабильной стенокардии следует помнить о возможности атипичных проявлений острых коронарных синдромов, в том числе и нестабильной стенокардии.

Атипичное течение нестабильной стенокардии наиболее характерно для больных молодого (25–40 лет) и пожилого возраста (старше 75 лет), больных сахарным диабетом и женщин. Как указано в Рекомендациях рабочей группы Европейского Кардиологического общества (2000), атипичные проявления нестабильной стенокардии включают боли в эпигастральной области, остро возникшие нарушения пищеварения, колющие боли в грудной клетке (это могут быть боли, сходные с болями при поражении плевры), выраженная или усиливающаяся одышка.

По данным многоцентрового исследования Multicenter Chest Pain Study (1985), острая ишемия миокарда обнаруживается у 22% больных с острыми болями в грудной клетке, у 13% больных с болями, напоминающими боли при поражении плевры, и у 7% больных, у которых боль определяется только при пальпации грудной клетки.

Возможны и такие варианты течения нестабильной стенокардии, когда наряду с атипичной локализацией боли больной ощущает выраженные сердцебиения или перебои в области сердца, что объясняется нарушениями сердечного ритма.

При **физикальном** обследовании необходимо оценить общее состояние больного и произвести тщательный осмотр и пальпацию грудной клетки, перкуссию и **аускультацию** легких, чтобы **исключить** плеврит, пневмоторакс, пневмонию, межреберную невралгию, что особенно важно при атипичном течении нестабильной стенокардии.

При физикальном исследовании сердечно-сосудистой системы можно обнаружить аритмичный пульс (у некоторых больных), пульсовые волны обычно нормальной величины, артериальное давление обычно нормальное, за исключением больных, имеющих сочетание ИБС и артериальной гипертензии, однако при дисфункции левого желудочка возможна артериальная гипотензия. При перкуссии сердца обнаруживаются небольшое увеличение левой границы сердца и расширение сосудистой тупости во II межреберье, обусловленное расширением аорты в связи с атеросклеротическим процессом. Тоны сердца обычно приглушены, может прослушиваться негромкий систолический шум в области верхушки сердца. У некоторых больных при **аускультации** сердца можно обнаружить патологический третий тон, а при наличии тахикардии — даже ритм галопа. Появление этих аускультативных феноменов, как правило, указывает на возможное развитие гемодинамической нестабильности и нарушение функции левого желудочка.

Важной задачей первичного обследования больного является исключение или обнаружение факторов, которые могут значительно повышать потребность миокарда в кислороде и, следовательно, провоцировать развитие нестабильной стенокардии. Такими факторами могут быть повышение температуры тела, анемия, тиреотоксикоз, тахикардия, артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, застойная сердечная недостаточность.

Таким образом, основными задачами **физикального** обследования больного являются:

- исключение **внесердечных** причин болей в грудной клетке;
- выявление заболеваний сердца, не связанных с поражением коронарных артерий (в частности, перикардита, пороков сердца, миокардита, кардиомиопатий);
- оценка стабильности гемодинамики, выявление недостаточности кровообращения и степени ее тяжести.

Данные инструментальных исследований

Электрокардиография

По-прежнему ЭКГ является наиболее доступным и высокоинформативным методом, применяемым в комплексной диагностике нестабильной стенокардии. Регистрация ЭКГ должна производиться во

время выраженной симптоматики и обязательно повторно, после ликвидации боли и других клинических проявлений нестабильной стенокардии. Чрезвычайно важно сравнить зарегистрированные во время нестабильной стенокардии ЭКГ с электрокардиограммами «старыми», то есть записанными до обострения ишемической болезни сердца, особенно при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка или признаков перенесенного ранее инфаркта миокарда. Обнаружение «старых» зубцов Q несомненно свидетельствует о наличии выраженного коронарного атеросклероза и указывает на рубцы в миокарде после перенесенного инфаркта, но не свидетельствует о нестабильности стенокардии в настоящий момент.

По данным Саппон и соавт. (1997), при нестабильной стенокардии у 50% больных наблюдаются *депрессия интервала ST и изменения зубца T*. Fisch (1997) считает эти изменения ЭКГ наиболее надежными ЭКГ-признаками нестабильной стенокардии.

В Рекомендациях рабочей группы Европейского Кардиологического общества «Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ» (2000) указывается, что «особенно велика вероятность наличия нестабильной стенокардии при сочетании соответствующей клинической картины с депрессиями сегмента ST > 1 мм в двух или более смежных отведениях, а также инверсией зубца T > 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R, хотя последний признак менее специфичен». Наиболее специфичным ЭКГ-признаком нестабильной стенокардии, конечно, является депрессия сегмента ST глубиной более 1 мм в двух или более смежных отведениях. Инверсия (негативность) зубца T с глубиной > 1 мм считается чувствительным, но менее специфичным признаком. Установлено, что глубокие симметричные отрицательные зубцы T в передних грудных отведениях часто наблюдаются при выраженном проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (рис. 45).

Неспецифические смещения интервала ST и негативность зубца T, не превышающая по амплитуде 1 мм, считаются значительно менее информативными. У пациентов с такими изменениями ЭКГ последующее наблюдение, как правило, позволяет исключить диагноз нестабильной стенокардии (Lee и соавт., 1990).

У некоторых больных во время нестабильной стенокардии может отмечаться проходящая блокада ножек пучка Гиса, возможен проходящий подъем интервала ST.

Обычно вышеприведенные типичные для нестабильной стенокардии изменения ЭКГ исчезают полностью (иногда частично) после исчезновения боли. Если эти изменения сохраняются более 12 ч, можно предполагать развитие инфаркта миокарда без зубца Q.

Однако следует помнить, что совершенно нормальная ЭКГ наблюдается у 5% больных с клинической картиной, подозрительной в отношении острого коронарного синдрома (в последующем у этих больных развивались инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия (Mc Carthy и соавт., 1990).

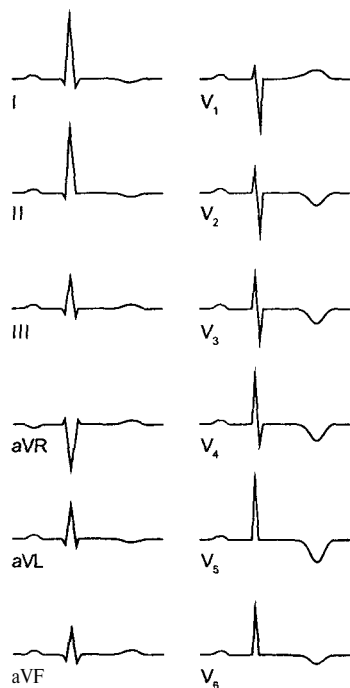


Рис. 45. Глубокие отрицательные симметричные зубцы T в передне-боковых отведениях у больного нестабильной стенокардией без смещения интервала ST. Такая ЭКГ-картина часто ассоциируется с критическим стенозом передней нисходящей ветви левой коронарной артерии и обычно является маркером высокого риска сердечной смерти или развития инфаркта миокарда.

Вместе с тем, учитывая редкость случаев нестабильной стенокардии с нормальной электрокардиограммой, необходимо у пациентов с сильной болью в грудной клетке и нормальной ЭКГ провести тщательное обследование для обнаружения других причин болевого синдрома.

Таким образом, ЭКГ, зарегистрированная в покое, является важнейшим методом диагностики острого коронарного синдрома, в том числе, нестабильной стенокардии. Рекомендуется при нестабильной стенокардии после записи ЭКГ в покое начать длительное многоканальное ЭКГ-мониторирование. Это необходимо в силу следующих обстоятельств. Во-первых, при нестабильной стенокардии возможно нарушение ритма сердца и с помощью ЭКГ-мониторирования можно более точно определить время появления и особенности аритмии, что

имеет большое значение для выбора антиаритмической терапии. Во-вторых, **ЭКГ-мониторирование** позволяет осуществить динамическое наблюдение за интервалом ST, что имеет большое значение для **своевременной** диагностики рецидивов ишемии или развивающегося инфаркта миокарда.

Целесообразно всем больным с нестабильной стенокардией проводить ЭКГ-мониторирование в двенадцати отведениях с постоянным компьютерным анализом результатов в течение 24 ч, т.к. динамика интервала ST является значительно более чувствительным тестом, чем динамика субъективных ощущений пациента. При невозможности ЭКГ-мониторирования необходимо часто регистрировать ЭКГ.

Нагрузочные ЭКГ-пробы, (например, велоэргометрия, **тредмил-тест**) во время острой фазы нестабильной стенокардии не показаны и даже могут представлять опасность для жизни больного, так как способны вызывать инфаркт миокарда в связи с резким увеличением потребности миокарда в кислороде. Пробы с физической нагрузкой обычно выполняются в стабильном состоянии больного для оценки толерантности к физической нагрузке и тяжести заболевания.

Глубина и распространенность депрессии интервала ST у больных нестабильной стенокардией имеет прогностическое значение. По данным Lee и соавт. (1993), при депрессии интервала ST до 2 мм только в двух ЭКГ-отведениях годовой показатель летальности составляет 11%, при регистрации этих изменений более, чем в 2 отведениях — повышается до 14%. При глубине депрессии интервала ST более 2 мм в 3-х и менее отведениях годовая летальность составляет 30%, а при снижении интервала ST на величину более 2 мм более чем в 3 отведениях — 39%

Изолированная инверсия зубца T имеет значительно меньшее прогностическое значение.

Эхокардиография

При эхокардиографии у больного с нестабильной стенокардией можно обнаружить нарушения подвижности **ишемизированных** участков миокарда со снижением сегментарной сократимости, причем степень этих изменений зависит от тяжести поражения миокарда (Е. Е. Гогин, 2001). После стабилизации стенокардии указанные изменения эхокардиограммы исчезают.

Стресс-эхокардиография при нестабильной стенокардии не проводится, но при благоприятной динамике и стабилизации процесса она может **быть** выполнена. *

Радионуклидные исследования

Сцинтиграфия миокарда с Tc^{99m} пиродифосфатом играет большую роль в дифференциальной диагностике нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, который может быть осложнением нестабильной стенокардии. Сцинтиграфия миокарда с Tc^{99m} пиродифосфатом особенно

важна при неубедительных ЭКГ-данных и упущенных сроках определения биохимических маркеров некроза в крови. Tc^{99m} пиродифосфат обладает способностью накапливаться в очаге некроза, что позволяет четко определить наличие некроза в миокарде и его протяженность. При нестабильной стенокардии накопления Tc^{99m} не происходит.

Сцинтиграфия миокарда с Tl^{201} выявляет участки нарушения миокарда, так как радиоактивный таллий тропен к здоровому миокарду и, следовательно, способность миокарда поглощать этот изотоп прямо пропорциональному кровотоку. При нестабильной стенокардии можно обнаружить дефекты накопления изотопа в миокарде в зонах со сниженной гемоперфузией. Повторные исследования можно производить через 10–14 дней и при благоприятном течении нестабильной стенокардии (стабилизации процесса) констатируется положительная динамика — исчезают дефекты захвата (накопления) изотопа.

Коронарная ангиография

Согласно результатам контролируемого исследования TIMI III B (The Thrombolysis in Myocardial Infarction) (1994), при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема интервала ST в 15% случаев выявляется критическая обструкция трех коронарных артерий, в 30% случаев — двух коронарных артерий, в 40% — критическая обструкция одной коронарной артерии и у 20% больных достоверной коронарной обструкции не обнаруживается.

Около 15–30% больных с клинической картиной нестабильной стенокардии не имеют значимых коронарных стенозов по данным коронарографии (Nochman и соавт., 1999). Эти данные позволяют считать, что в происхождении нестабильной стенокардии у таких больных большую роль играет нарушение микроциркуляции миокарда.

Наиболее типичным для нестабильной стенокардии является обнаружение при коронарографии эксцентрического стеноза, чему обычно соответствуют разрыв атеросклеротической бляшки, тромбоз или их комбинация. Пациенты с визуализированным при помощи коронарографии тромбом имеют значительно более плохой прогноз по сравнению с больными, у которых при коронароангиографии тромб не обнаруживается.

Таким образом, коронарография позволяет судить о наличии стенозирующих изменений коронарных артерий и их выраженности. Однако следует заметить, что коронароангиография значительно реже выполняется с диагностической целью, а чаще — для выбора оптимального метода лечения. По мнению Е. Е. Гогиной (2001), показания к проведению неотложной коронарографии при нестабильной стенокардии являются боли, возобновляющиеся в стационаре, несмотря на проводимую интенсивную терапию; нестабильность ЭКГ и рецидивы подъема интервала ST; опасные для жизни нарушения ритма, связанные с эпизодами ишемии миокарда.

Ангиоскопия и внутрикоронарная ультрасоноскопия

Коронароскопия и внутрикоронарное ультразвуковое исследование являются инвазивными методами исследования. Они стали применяться в последние годы (Nesto и соавт., 1998).

С помощью ангиоскопии можно визуализировать просвет коронарной артерии, оценить состояние атеросклеротической бляшки, обнаружить тромбы. При этом лучше видны «белые» тромбы, богатые тромбоцитами, которые чаще обнаруживаются при нестабильной стенокардии. При инфаркте миокарда с подъемом интервала ST чаще выявляются «красные» тромбы. Коронарная ангиоскопия позволяет сделать заключение о количестве липидов в атеросклеротической бляшке, толщине ее фиброзной покрышки и оценить предрасположенность бляшки к разрыву.

Внутрикоронарная ультрасонография также позволяет выявлять атеросклеротическую бляшку и отложения кальция в ней.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография применяется для визуализации атеросклеротической бляшки в коронарных артериях. Этот метод позволяет выявлять скопление липидов в бляшке, оценивать состояние фиброзной покрышки, участки кальцификации, среднюю и наружную оболочку артерий, кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку и свежие тромбы. Таким образом, магнитно-резонансная томография дает информацию, позволяющую подтвердить диагноз нестабильной стенокардии.

Биохимические маркеры повреждения миокарда

Маркеры повреждения миокарда — это компоненты и биологически активные вещества — ферменты миокарда, поступающие в кровь при его значительном повреждении (некрозе). Подробно о маркерах повреждения миокарда см. в гл. «Инфаркт миокарда». Здесь же обсуждается только значение компонентов тропонинового комплекса при нестабильной стенокардии.

Определение содержания в крови маркеров повреждения миокарда имеет значение прежде всего для постановки диагноза инфаркта миокарда и его дифференциальной диагностики, в частности, с нестабильной стенокардией.

В настоящее время рекомендуется определять содержание в крови тропонина при всех формах острого коронарного синдрома, в том числе, при нестабильной стенокардии.

Тропонин входит в состав тропонин-тропомиозинового комплекса, регулирующего сокращение гладких и поперечно-полосатых мышц. Тропониновый комплекс состоит из трех компонентов — тропонинов С, Т и I, но для повреждения миокарда специфичными являются только Т и I, так как их аминокислотная последовательность отличается от изоформ скелетной мускулатуры.

Сердечный тропонин Т связывает тропониновый комплекс с тропомиозином, а сердечный тропонин I является ингибирующей частью тропонин-тропомиозинового комплекса, связывающей актин в отсутствие кальция и препятствующей тем самым взаимодействию актина и миозина.

Как указано в классификации нестабильной стенокардии **Hamn** и **Braunwald** (2000), при первичной нестабильной стенокардии III класса необходимо выделять тропонинположительный или тропонинотрицательный варианты. Именно при этом наиболее тяжелом классе нестабильной стенокардии возможно повышение содержания в крови тропонина.

Механизм повышения уровня тропонина в крови больных нестабильной стенокардией заключается в эмболизации мелкими фрагментами пристеночного тромба дистального коронарного русла с развитием микронекрозов в миокарде, которые, кстати, не выявляются путем определения в крови энзимных маркеров некроза.

Определение уровня тропонина в крови при нестабильной стенокардии целесообразно, во-первых, с целью дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда; во-вторых, для суждения о прогнозе у больных с нестабильной стенокардией.

При тропонинположительном варианте III В класса нестабильной стенокардии в крови определяется повышенный уровень тропонина Т или I, но содержание кардиоспецифического изофермента креатининфосфокиназы КФК-МВ остается нормальным, в отличие от инфаркта миокарда без подъема интервала ST, при котором в крови определяются высокие уровни одновременно тропонинов Т и I и КФК-МВ. При инфаркте миокарда без подъема интервала ST уровень тропонинов в крови значительно более высокий по сравнению с нестабильной стенокардией. К сожалению, до сих пор не определены окончательно абсолютные уровни тропонина в крови, характерные для нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. В определенной мере можно ориентироваться на данные, приводимые О. И. Швеца и Н. А. Мазур (1999). Авторы определяли содержание тропонина I в крови больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q. При нестабильной стенокардии содержание тропонина I в крови составляло 0.112 ± 0.02 нг/мл, а при инфаркте миокарда без зубца Q в первые 6–10 часов — 1.97 ± 0.33 нг/мл, через 11–16 ч — 3.6 ± 1.05 нг/мл. Определение содержания тропонина I в сыворотке крови производилось с помощью иммуноферментного анализа с использованием двух различных моноклональных антител, норма по этому методу 0–0.1 нг/мл.

Таким образом, при инфаркте миокарда без зубца Q (без подъема интервала ST) уровень тропонина в крови в первые 6–10 ч повышался приблизительно в 20 раз, через 11–16 ч — в 35 раз по сравнению с нормой, а при нестабильной стенокардии увеличение уровня тропонина в крови было небольшим и наблюдалось у 46% больных. Есть указания, что при нестабильной стенокардии с микронекрозами воз-

можно повышение тропонина I в крови в 3–5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Однако при нестабильной стенокардии никогда содержание тропонина в крови не повышается до величин, характерных для инфаркта миокарда.

Повышение уровня тропонина в крови при нестабильной стенокардии имеет большое прогностическое значение. Значение концентраций тропонина I в сыворотке крови около 1.5–2 нг/мл должно рассматриваться как показатель клинического прогноза при нестабильной стенокардии.

В настоящее время известны результаты ряда крупных рандомизированных исследований прогностического значения повышенного содержания сердечных тропонинов в крови больных с нестабильной стенокардией.

В исследовании TIMI-IIIb (Trombolysis in Myocardial Ischemia) (Antman и соавт., 1996) изучалась эффективность тромболитической терапии тканевым активатором плазминогена у больных с острым коронарным синдромом без подъема интервала ST на ЭКГ. У 41% больных нестабильной стенокардией уровень тропонина I был повышен (повышенной считалась концентрация > 0.4 нг/мл). Смертность в группе «тропонинположительных» больных с нестабильной стенокардией к 42 дню наблюдения была достоверно (в 4 раза) выше по сравнению с «тропонинотрицательными» больными.

В исследовании FRISC I (Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease) (Lindahl и соавт., 1998) изучалась эффективность лечения ОКС без подъема интервала ST низкомолекулярным гепарином. Было убедительно показано, что риск сердечной смерти и развития инфаркта миокарда среди «тропонинпозитивных», (т.е. с повышенным уровнем тропонина в крови) больных с нестабильной стенокардией достоверно повышен в 8.1 раз по сравнению с больными нестабильной стенокардией с нормальным содержанием тропонина в крови. Обнаружена также прямая зависимость риска инфаркта миокарда и смерти больных нестабильной стенокардией от степени повышения уровня тропонина T: при уровне тропонина T в крови < 0.06 нг/мл частота инфаркта миокарда и смерти на протяжении 5 месяцев составляла 4%, при уровне 0.06–0.18 нг/мл — 11%, а при уровне выше 0.18 нг/мл — 16%.

Исследование PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) (Heeschen и соавт., 1999) ставило целью сравнить эффективность лечения больных с нестабильной стенокардией тирофибаном (блокатором IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов) и нефракционированным гепарином. Авторы исследования установили, что у «тропонинположительных» больных с нестабильной стенокардией частота смерти и развития инфаркта миокарда была значительно большей по сравнению с «тропонинотрицательными» больными. Так, при повышении содержания в крови тропонина I при нестабильной стенокардии **частота** случаев смерти и инфаркта миокарда составила 13%, при

отсутствии повышения уровня тропонина в крови — 4.9%. Сходные результаты получены для тропонина Т: частота случаев смерти и развития инфаркта миокарда составила 13.7% в группе «тропонинположительных» больных.

Heidenreich и соавт. (2000) провели анализ 13 рандомизированных исследований и показали, что риск неблагоприятных исходов у «тропонинположительных» больных нестабильной стенокардией в 4 раза выше, чем у пациентов с нормальным содержанием тропонина в крови, причем это в одинаковой мере относится как к тропонину Т, так и к тропонину I.

Таким образом, диагностическая и прогностическая ценность определения уровня тропонина при нестабильной стенокардии в настоящее время доказана. Повышение содержания в крови тропонина Т и I наблюдается у 15–51% больных нестабильной стенокардией класса III и отражает наличие в миокарде минимальных повреждений («микронекрозов»). Увеличение уровня тропонинов в крови начинается через 3–6 ч и может сохраняться в течение одной-двух недель. Тропоныны Т или I должны быть определены при поступлении, затем повторно через 6–12 ч, а также после каждого эпизода интенсивной боли в грудной клетке (А. Л. Сыркин, А. В. Добровольский, 2001).

Маркеры воспалительной активности

У больных нестабильной стенокардией отмечается повышенное содержание в крови неспецифических маркеров воспаления: С-реактивного белка, амилоида А, фибриногена. Предполагается, что повышение содержания в крови этих веществ отражает локальную воспалительную реакцию в коронарной атеросклеротической бляшке. В исследованиях Ridker (1998), Maseri и соавт. (1996) убедительно показано, что повышение содержания в крови неспецифических маркеров воспаления отражает увеличение риска развития ИБС и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом уже развившейся ИБС. Наибольшее прогностическое значение при нестабильной стенокардии придается С-реактивному белку. Rebuzzi и соавт. (1998) показали, что у больных нестабильной стенокардией с III В классом при концентрации С-реактивного белка в крови более 3 мг/л инфаркт миокарда развился в 24.5% случаев, при меньшем содержании С-реактивного белка — в 4.1% случаев.

Mogrow и соавт. (1998) изучали одновременно уровень С-реактивного белка и тропонина в крови больных нестабильной стенокардией. Выявлена тесная связь между этими показателями и 14-дневной смертностью (табл. 39).

Как видно из табл. 39, у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q, у которых уровень С-реактивного белка в крови ≥ 1.55 мг% сочетается с быстрой положительной реакцией на тропонин Т смертность в течение 14 дней увеличивается с 0.4% до 9.1%, то есть в 22 раза.

Табл. 39. Показатели 14-дневной смертности у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q в зависимости от содержания в крови С-реактивного белка и тропонина

Уровень С-реактивного белка (СРБ) и результат определения тропонина Т	Смертность, %
СРБ < 1.55 мг% и отрицательная реакция на тропонин	0.4
СРБ ≥ 1.55 мг% или положительная реакция на тропонин	3.8
СРБ ≥ 1.55 мг% или быстрая положительная реакция на тропонин	4.7
СРБ ≥ 1.55 мг% и положительная реакция на тропонин	5.1
СРБ * 1.55 мг% и быстрая положительная реакция на тропонин	9.1

Диагноз нестабильной стенокардии

Диагноз нестабильной стенокардии основывается на тщательном анализе жалоб больного на боли в области сердца (выяснение интенсивности, локализации, характера боли, иррадиации, эффективности купирования боли нитроглицерином), данных осмотра и физикального исследования больного ЭКГ в покое и ЭКГ — мониторингирования, результатов определения содержания в крови маркеров повреждения миокарда. После физикального, электрокардиографического и лабораторного исследований производится определение степени вероятности соответствия симптомов острому коронарному синдрому (нестабильной стенокардии) (табл. 40).

Диагностические критерии нестабильной стенокардии представлены в табл. 41.

Нестабильную стенокардию следует в первую очередь дифференцировать с инфарктом миокарда и другими заболеваниями, сопровождающимися болями в грудной клетке.

Для отличия нестабильной стенокардии от инфаркта миокарда необходимо пользоваться диагностическими критериями нестабильной стенокардии (см. выше) и инфаркта миокарда (см. гл. «Инфаркт миокарда»).

Для крупноочагового инфаркта миокарда (трансмурального) характерны наличие на ЭКГ патологического зубца Q, исчезновение зубца R, куполообразный подъем интервала ST с последующим снижением его до изолинии. Указанные изменения не характерны для нестабильной стенокардии. Значительно труднее отличить нестабильную стенокардию от инфаркта миокарда без подъема интервала ST; электрокардиографическая картина этих двух заболеваний практически одинакова. Важнейшим дифференциально-диагностическим признаком является обнаружение в крови маркеров некроза миокарда, что характерно как для инфаркта миокарда без подъема интервала ST, так и для инфаркта миокарда с подъемом интервала ST (высокие диагностически значимые уровни в крови креатинфосфокиназы, особенно фракции MB, тропонинов T и I).

Табл. 40. Вероятность связи признаков и симптомов острого коронарного синдрома с обострением ИБС: рекомендации АКК/ ААС

Показатель	Высокая вероятность (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточная вероятность (отсутствие критериев высокой вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкая вероятность (отсутствие критериев высокой и промежуточной вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Боль в грудной клетке или левой руке, или дискомфорт, как основной симптом, повторно возникающий до документированной стенокардии	• Боль в грудной клетке или левой руке, или дискомфорт, как основной симптом • Возраст • Мужской пол • Сахарный диабет	Возможные ишемические симптомы при отсутствии каких-либо характеристик промежуточной вероятности
Данные осмотра	Преходящий шум митральной регургитации, артериальная гипотензия, потливость, отек легких или хрипы в легких	Внесердечное поражение сосудов	Дискомfort в фудной клетке воспроизводится при пальпации
ЭКГ	Вновь возникшие или предположительно вновь возникшие преходящие смещения сегмента ST (≥ 0.05 mV) или инверсии зубца T (≥ 0.2 mV) наряду с симптомами обострения ИБС	• Фиксированные зубцы Q, • Смещения сегмента ST или инверсии зубца T могут быть вновь возникшими, но это не документировано	• Сглаженность зубцов T или их инверсия в отведениях с преобладающими зубцами R, • Нормальная ЭКГ
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов I, T или MB фракции КФК	Нормальные	Нормальные

Примечание. АКК — Американская Коллегия Кардиологов, ААС — Американская Ассоциация Сердца. (цит. И. С. Явелов, Росс. кард. журнал. — 2001. — № 4, С. 99-108).

Дифференциальный диагноз нестабильной стенокардии с другими заболеваниями, проявляющимися болями в грудной клетке, проводится так же, как и при стабильной стенокардии (см. соответствующий раздел).

Оценка риска смерти или развития инфаркта миокарда

После установления диагноза острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема интервала ST) необходимо в каждом конкретном случае оценить риск смерти

Табл. 41. *Диагностические критерии нестабильной стенокардии*

1. Изменения в течение последнего месяца привычного для больного стереотипа стенокардии: увеличение частоты, длительности (более 15–20 мин), интенсивности приступов боли при значительно меньших нагрузках, чем раньше, возникновение внезапных (особенно ночью) приступов резкой слабости, удушья, нарушений ритма сердца
2. Быстрое снижение переносимости физических и эмоциональных нагрузок
3. Присоединение стенокардии покоя к стенокардии напряжения в течение предшествующего месяца и особенно последних 48 ч
4. Уменьшение или полное отсутствие **антиангинального** эффекта при **сублингвально** приеме нитроглицерина
5. Впервые в жизни возникшая стенокардия при физической нагрузке и/или в покое давностью не более 1 месяца
6. Появление стенокардии в раннем периоде инфаркта миокарда (через 10–14 дней)
7. Появление во время или после приступа стенокардии депрессии интервала ST > 1 мм, инверсии зубца Т не менее, чем в 2-х отведениях ЭКГ, **транзиторные** аритмии. Отсутствие ЭКГ-признаков инфаркта миокарда
Обычно изменения ЭКГ исчезают после купирования боли
8. Отсутствие в крови ферментных признаков некроза **миокарда** (нормальный уровень КФК-MB)
В ряде случаев возможно повышение КФК-MB, но не более, чем на 40%
9. Нормальное содержание в крови тропонинов Т и I
При III В классе возможно небольшое повышение содержания в крови тропонинов Т и I

или развития инфаркта миокарда. В зависимости от степени риска рекомендуется определенная стратегия лечения.

В Рекомендациях рабочей группы Европейского кардиологического общества (2000) выделяются две группы больных нестабильной стенокардией.

1) больные с высоким непосредственным риском смерти или развития инфаркта миокарда;

2) больные с низким риском смерти или развития инфаркта миокарда.

Больные нестабильной стенокардией с высоким риском смерти или развития инфаркта миокарда в ближайшее время

К этой категории относятся больные со следующими характеристиками:

- повторные эпизоды ишемии миокарда (либо повторяющаяся боль, либо динамическое смещение интервала ST, особенно депрессия, либо транзиторные подъемы интервала ST);
- развитие **гемодинамической** нестабильности за время наблюдения;
- серьезные нарушения ритма (повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков);
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- повышение содержания **тропонина** (Т или I) в крови;
- выявление признаков тромбоза в коронарных артериях (коронарная ангиография).

Больные нестабильной стенокардией с низким риском смерти или развития инфаркта миокарда в ближайшее время

К этой категории относятся больные со следующими характеристиками:

- отсутствие повторных приступов стенокардии за период наблюдения;
- отсутствие депрессии или подъемов интервала ST, но наличие инверсии зубцов T, сглаженных зубцов T или нормальная ЭКГ;
- отсутствие повышения уровня тропонинов или других биохимических маркеров некроза миокарда при повторном определении

Приведенные критерии позволяют оценить риск смерти или развития инфаркта миокарда в ближайшее время при коротком периоде наблюдения. Рекомендуется оценивать состояние больного при поступлении и в течение 8–12 ч после начала лечения. Особое внимание следует уделять рецидивирующим болям в грудной клетке и во время каждого болевого эпизода безотлагательно записывать ЭКГ и повторно исследовать кровь на содержание тропонинов. На протяжении всего периода наблюдения целесообразно проводить ЭКГ-мониторирование, что позволит своевременно выявить продолжающуюся или рецидивирующую ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма. Большое внимание следует уделять физикальному исследованию сердечно-сосудистой системы и выявлению признаков гемодинамической нестабильности — артериальной гипотензии, застойным хрипам и крепитации в легких, ритму галопа.

Большой интерес представляют критерии выделения групп риска развития инфаркта миокарда и сердечной смерти при остром коронарном синдроме без подъема интервала ST Американской Коллегии Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца (АКК/ААС) (табл. 42).

Эксперты рабочей группы Европейского кардиологического общества подчеркивают, что оценка должна быть точной, надежной, простой, доступной, недорогой, и в качестве характеристик риска инфаркта миокарда и сердечной смерти в ближайшее время, т.е. острого риска, избрали:

- повторение боли в грудной клетке;
- депрессии сегмента ST на ЭКГ;
- динамические смещения сегмента ST;
- повышенный уровень в крови сердечных тропонинов;
- тромб при коронарной ангиографии.

Эти характеристики в распределении больных нестабильной стенокардией на группы риска получили отражение как в рекомендациях Европейского кардиологического общества, так и АКК/ААС. (см. выше)

Для оценки риска инфаркта миокарда и сердечной смерти в отдаленном периоде, т.е. отдаленного риска, используются маркеры лежащего в основе заболевания:

- клинические маркеры (возраст, инфаркт миокарда в анамнезе, тяжелая стенокардия в анамнезе, сахарный диабет);

Табл. 42. Риск смерти и несмертельного инфаркта миокарда у больных нестабильной стенокардией при коротком периоде наблюдения: рекомендации АКК/ААС

Показатель	Высокий риск (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточный риск (отсутствие критериев высокого риска, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкий риск (отсутствие критериев высокого и промежуточного риска, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Утяжеление ишемических симптомов в предшествующие 48 ч	Предшествующий ИМ, периферический или церебральный атеросклероз, операция шунтирования коронарных артерий или использование аспирина в анамнезе	
Характер боли	Длительная (> 20 мин) продолжающаяся боль в грудной клетке в покое	- Длительная (> 20 мин) стенокардия покоя при том, что в настоящее время боли нет, в сочетании с умеренной и высокой вероятностью ИБС - Стенокардия покоя (< 20 мин) или стенокардия, проходящая в покое или после приема нитроглицерина	Появление стенокардии III и IV функциональных классов в ближайшие 2 недели без длительных (> 20 мин) приступов в покое, но с умеренной и высокой вероятностью ИБС
Клинические находки	- Отек легких, вероятнее всего, связанный с ишемией миокарда - Появление или утяжеление шума митральной регургитации - III тон или появление/ утяжеление хрипов в легких - Артериальная гипотензия, брадикардия, тахикардия - Возраст > 75 лет	Возраст > 70 лет	

Табл. 42. Риск смерти и несмертельного инфаркта миокарда у больных нестабильной стенокардией при коротком периоде наблюдения: рекомендации АКК/ААС (окончание)

Показатель	Высокий риск (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточный риск (отсутствие критериев высокого риска, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкий риск (отсутствие критериев высокого и промежуточного риска, но присутствие хотя бы 1 признака)
ЭКГ	• Стенокардия покоя с преходящими смещениями сегмента ST > 0.05 мВ • Появившаяся или предположительно появившаяся блокада ножки пучка Гиса • Устойчивая желудочковая тахикардия	> Инверсия зубцов T > 0.2 мВ > Патологические зубцы Q	Нормальная или неизмененная ЭКГ во время дискомфорта в грудной клетке
Маркеры некроза миокарда в крови	Заметно повышены (например, сердечный тропонин T > 0.1 нг/мл)	Слегка повышены (например, сердечный тропонин T > 0.01 , но ≤ 0.1 нг/мл)	Нормальные

Примечание: эксперты АКК/ААС подчеркивают, что сложная и комплексная проблема оценки риска неблагоприятных исходов при ОКС без стойких подъемов сегмента ST не может быть полностью отражена в какой-либо упрощенной форме, и предлагают рассматривать предложенную таблицу скорее как общее руководство и иллюстрацию, чем как жесткий алгоритм (цит. И. С. Явелов, 2001).

- биологические маркеры (уровень С-реактивного белка в крови);
- ангиографические маркеры (дисфункция левого желудочка, степень выраженности коронарной болезни).

Cannon и Braunwald (2001) приводят следующие показатели высокого риска при нестабильной стенокардии (табл. 43).

Приведенные в данном разделе различные рекомендации оценки риска развития сердечной смерти или инфаркта миокарда довольно сходны, достаточно просты, доступны и должны оперативно применяться в клинической практике.

Критерии стабилизации нестабильной стенокардии

При благоприятном течении и успешном лечении нестабильной стенокардии наступает ее стабилизация. Критерии стабилизации представлены в табл. 44.

Табл. 43. Показатели высокого риска у больных нестабильной стенокардией

-
- | | |
|---|---|
| 1 | Данные анамнеза |
| | <ul style="list-style-type: none">• пожилой возраст (> 65 лет)• сахарный диабет• постинфарктная стенокардия• предшествующие заболевания периферических артерий• предшествующие цереброваскулярные заболевания |
| 2 | Клинические проявления |
| | <ul style="list-style-type: none">• II или III класс по Браунвальду (острая или подострая стенокардия покоя)• вторичная стенокардия (класс В по Браунвальду)• сердечная недостаточность (артериальная гипотензия) |
| 3 | Электрокардиография |
| | <ul style="list-style-type: none">• новое смещение интервала ST книзу ≥ 0.5 мм• новая инверсия зубца T ≥ 3 мм• блокада левой ножки пучка Гиса |
| 4 | Кардиальные маркеры |
| | <ul style="list-style-type: none">• увеличение содержания в крови тропонина T или I или КФК-МВ• увеличение содержания в крови С-реактивного белка |
| 5 | Коронароангиограмма |
| | <ul style="list-style-type: none">• тромб в коронарной артерии |
-

Табл. 44. Критерии стабилизации нестабильной стенокардии

-
- | | |
|---|--|
| 1 | Уменьшение частоты, продолжительности и интенсивности приступов стенокардии напряжения и покоя |
| 2 | Возобновление антиангинального эффекта нитроглицерина при приступах стенокардии напряжения и покоя |
| 3 | Нормализация ЭКГ или исчезновение ЭКГ-признаков нестабильной стенокардии и возвращение ЭКГ к исходной (до периода дестабилизации) в течение 48–72 ч лечения |
| 4 | Нормализация ранее незначительного повышения содержания в крови КФК-МВ или тропонинов |
| 5 | Улучшение переносимости бытовых (ходьба, самообслуживание) и дозированных физических нагрузок при велоэргометрической пробе без усугубления коронарной симптоматики, без возобновления ЭКГ-признаков ишемии или нарушений проводимости и возбудимости миокарда |
-

Обычно длительность нестабильной стенокардии не превышает 28–30 дней от начала дестабилизации. Если в течение этого срока не удастся устранить клинические проявления нестабильной стенокардии и купировать болевые приступы, то такая стенокардия рассматривается (по истечении месяца) как стабильная, но более тяжелого течения, более высокого класса (но при условии исключения инфаркта миокарда).

Программа обследования

1. Тщательный сбор и анализ анамнеза (частота, интенсивность, продолжительность, условия возникновения боли, ее локализация,

эффективность сублингвального приема нитроглицерина, степень толерантности к физической нагрузке, срок дестабилизации стенокардии, данные о перенесенном инфаркте миокарда, **цереброваскулярных** заболеваниях).

2. **Физикальное** обследование больного (оценка общего состояния, осмотр и пальпация грудной клетки и области сердца, исследование пульса, определение границ и аускультация сердца, определение артериального давления, оценка стабильности гемодинамики; выявление недостаточности кровообращения и определение степени ее тяжести; исключение **внесердечных** причин боли в грудной клетке; выявление заболеваний сердца, не связанных с поражением коронарных артерий).

3. **Общий анализ** крови и мочи.

4. **Электрокардиография**: в покое во время ангинозного приступа, при повторяющихся болевых приступах — повторная регистрация ЭКГ. Целесообразно многоканальное ЭКГ-мониторирование, сравнение вновь зарегистрированных ЭКГ со «старыми» ЭКГ периода стабильного течения ИБС.

5. **Биохимический анализ** крови: определение содержания холестерина, **триглицеридов**, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, глюкозы, исследования **коагулограммы**, белковых фракций, **С-реактивного белка**.

6. Исследование содержания в крови биохимических маркеров повреждения миокарда: **тропонинов Т и I**, **креатинфосфокиназы-МВ**, **миоглобина**; при отсутствии возможности определения этих маркеров — исследование уровня **ЛДГ** (особенно **изофермента ЛДГ1**), **общей креатинфосфокиназы**, **аспарагиновой трансаминазы**. Тропонины Т и I следует определять в момент поступления больного, затем повторно — через 6–12 ч, а также после каждого болевого приступа. **Миоглобин** и/или **КФК-МВ** необходимо исследовать при недавнем (менее 6 ч) появлении симптомов и у больных, которые перенесли инфаркт миокарда менее двух недель назад.

7. **Эхокардиография**.

8. Определение степени риска развития инфаркта миокарда или смерти.

9. **Нагрузочные пробы** — выполняются для определения толерантности к физической нагрузке и коронарного резерва только после стабилизации стенокардии и освоения первичного двигательного режима. Могут быть использованы различные варианты нагрузочных проб с учетом клинических особенностей течения заболевания и технического оснащения кабинета функциональной диагностики:

- **ЭКГ (велоэргометрия, тредмил-тест, чреспищеводная электрокардиостимуляция)**;
- **сцинтиграфия** миокарда с ^{201}Tl (ВЭМ, тредмил-тест);
- **сцинтиграфия** миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ВЭМ);
- **стресс-эхокардиография**.

Особенно важно выполнение **сцинтиграфии** миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$, так как этот изотоп избирательно накапливается в очаге некроза, что

позволяет отличить инфаркт миокарда от нестабильной стенокардии, особенно при неубедительных ЭКГ-данных и упущенных сроках определения содержания в крови тропонинов и энзимных маркеров некроза миокарда.

10. Коронарография — производится при нестабильной стенокардии при возобновлении болей в стационаре, несмотря на проводимую интенсивную терапию, а также при нестабильности ЭКГ, рецидивах подъема интервала ST, появлении опасных для жизни нарушений ритма, непосредственно связанных с эпизодами ишемии миокарда, при ранней послеинфарктной стенокардии и появлении нестабильной стенокардии у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование или коронарную ангиопластику.

Примеры формулировки диагноза нестабильной стенокардии

При оформлении диагноза необходимо после ишемической болезни сердца и синдромного диагноза нестабильной стенокардии указать дату дестабилизации стенокардии и ее класс согласно классификации *Hamn* и *Braunwald*.

Пример 1. Ишемическая болезнь сердца: нестабильная (прогрессирующая) стенокардия напряжения I В класса (2.2.2002 г.). Н₀.

Пример 2. Ишемическая болезнь сердца: нестабильная стенокардия покоя III В класса, тропонинотрицательная (1.2.2002 г.). Н₁

Пример 3. Ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда в области верхушки и боковых отделов передней стенки левого желудочка (3.1.2002 г.). постинфарктная нестабильная стенокардия покоя III С класса (10.1.2002 г.). Н₁.

Инфаркт миокарда без подъема интервала ST

Инфаркт миокарда без подъема интервала ST, как правило, протекает без зубца Q и обусловлен окклюзирующим тромбозом коронарных артерий. Диагностика и клиническая картина инфаркта миокарда без подъема интервала ST изложены в гл. «Инфаркт миокарда».

Острый коронарный синдром с подъемом интервала ST

Эта форма острого коронарного синдрома представлена инфарктом миокарда крупноочаговым, трансмуральным, с зубцом Q и изложена в гл. «Инфаркт миокарда».

ИНФАРКТ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда — одна из клинических форм ишемической болезни сердца, характеризующаяся развитием локального (ограниченного) некроза миокарда вследствие остро возникшего несоответствия коронарного кровотока потребностям миокарда.

Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее частых проявлений ИБС и одной из наиболее частых причин смерти в развитых странах. В США ежегодно ИМ развивается примерно у 1 миллиона человек (American Heart Association, 1999), умирает около трети заболевших, причем около половины смертей приходится на первый час от начала заболевания.

По данным В. А. Люсова (2001), распространенность ИМ составляет около 500 на 100 000 мужчин и 100 на 100 000 женщин. Заболеваемость ИМ значительно увеличивается с возрастом. По данным Н. А. Мазура (1985), среди мужчин заболеваемость ИМ на 1000 человек составляет:

- в возрасте 20–24 лет — 0.08;
- в возрасте 30–39 лет — 0.76;
- в возрасте 40–49 лет — 2.13;
- в возрасте 50–59 лет — 5.81;
- в возрасте 60–64 лет — 17.12.

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что мужчины болеют ИМ значительно чаще, чем женщины. Эта закономерность особенно выражена в молодом и среднем возрасте. У женщин в возрасте до 60 лет ИМ встречается в 4 раза реже, чем у мужчин. Принято считать, что ИМ развивается у женщин на 10–15 лет позже по сравнению с мужчинами. Это может быть обусловлено более поздним развитием атеросклероза и меньшим распространением курения среди женщин (А. Л. Сыркин, 1998). После наступления менопаузы различия в заболеваемости ИМ среди мужчин и женщин постепенно уменьшаются, а в возрасте 70 лет и старше — исчезают.

В течение последних 30–40 лет в США и большинстве стран Западной Европы отмечается снижение смертности от ИБС, наблюдается также тенденция к снижению заболеваемости ИМ как среди мужчин, так и среди женщин (Vartiainen и соавт., 1994).

По данным Adams (1997), снижение частоты ИМ у мужчин в возрасте 35–74 года с 1979 по 1989 г. составило в Великобритании 22%, в США — 37%, в Японии — 32%, в Австралии — 32%. Уменьшение частоты ИМ и снижение летальности при ИБС обусловлены прежде всего активным воздействием на модифицируемые факторы риска. Огромную роль играют также новые современные методы лечения.

Факторы риска

Факторы риска развития ИМ полностью идентичны факторам риска ИБС (см. главы «Ишемическая болезнь сердца», «Стенокардия»). В табл. 45 приведены коэффициенты риска ИБС, рассчитанные по результатам Денверского исследования.

Табл. 45. Коэффициенты риска ИБС по результатам Денверского исследования

Факторы риска	Коэффициент риска
1 Наличие кровных родственников, у которых ИБС возникла в возрасте.	
• до 55 лет	10.4
• до 60 лет	7.1
2. Наличие у кровных родственников сахарного диабета I типа	4.7
3. Уровень холестерина в крови выше 7 ммоль/л	4.3
4 Курение (не менее 0.5 пачки в день)	4.0
5 Гиподинамия	3.4
6. Наличие у обследуемого сахарного диабета	2.7
7 Артериальное давление 160/100 мм. рт. ст. или выше	1.8
8 Наличие артериальной гипертензии у кровных родственников	1.8
9. Уровень холестерина в крови выше 5.6 ммоль/л	1.6

Уменьшение частоты летальных исходов ИБС (в том числе, ИМ) обусловлено в первую очередь борьбой с такими факторами риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, курение.

Этиология

Все этиологические факторы ИМ можно разделить на две группы:

- атеросклеротическое поражение коронарных артерий и развитие в них тромбоза;
- неатеросклеротическое поражение коронарных артерий.

Инфаркт миокарда, обусловленный атеросклерозом коронарных артерий, является самостоятельной нозологической единицей, формой ИБС. Инфаркт миокарда, обусловленный поражением коронарных артерий другой этиологии, не является самостоятельной формой ИБС, а считается синдромом, осложнением других заболеваний и нозологических форм.

Основной причиной ИМ является атеросклероз коронарных артерий и развивающийся на этом фоне тромбоз артерии, снабжающей кровью соответствующий участок миокарда. Выраженный атеросклероз коронарных артерий обнаруживается у 95% больных, умерших от ИМ. Атеросклероз поражает главные коронарные артерии, при этом множественный характер поражений имеет место в 80–85% случаев. Наиболее резко выраженные атеросклеротические изменения наблюдаются в передней межжелудочковой (нисходящей) ветви левой коронарной артерии; менее выраженные — в правой коронарной артерии; меньше всего поражается огибающая ветвь (А. М. Вихерт и соавт., 1967). У большинства больных (50–70%) отмечается стенозирующий атеросклероз двух-трех магистральных коронарных артерий, причем просвет артерий суживается атеросклеротическими бляшками более, чем на 75%. У остальных больных ИМ развивается вследствие тяжелого атеросклеротического поражения одной или двух коронарных артерий.

Приблизительно в 1.5–7% всех случаев ИМ причиной его развития является неатеросклеротическое поражение коронарных артерий, и ИМ, таким образом, является синдромом других заболеваний сердца и коронарных артерий (табл. 46).

Патогенез

Принято считать, что *основой развития ИМ является патофизиологическая триада, включающая разрыв атеросклеротической бляшки, тромбоз, вазоконстрикцию.*

В большинстве случаев инфаркт миокарда развивается при внезапно наступившем резком (критическом) уменьшении коронарного кровотока вследствие тромботической окклюзии коронарной артерии, просвет которой значительно сужен предшествующим атеросклеротическим процессом. При внезапном полном закрытии просвета коронарной артерии тромбом в условиях отсутствия или недостаточного развития коллатералей развивается **трансмуральный** инфаркт миокарда, при этом некротизируется вся толща сердечной мышцы — на всем протяжении от эндокарда до перикарда. При трансмуральном ИМ некроз сердечной мышцы однороден по сроку развития.

При интермиттирующей тромботической окклюзии коронарной артерии (вследствие спонтанного или терапевтического **тромболизиса**) и существовавших ранее **коллатералей** формируется **нетрансмуральный ИМ**. В этом случае некроз располагается чаще всего в субэндокардиальных отделах (**субэндокардиальный инфаркт**) или в толще миокарда (**интрамуральный ИМ**), не достигая эпикарда. При **нетрансмуральном ИМ** некроз может быть однородным или неоднородным по сроку развития. При спонтанном или под влиянием лечения восстановлении кровотока не позднее 6–8 ч после тромботической окклюзии **нетрансмуральный инфаркт** на всем протяжении однороден по сроку своего развития. Неоднородный по сроку развития **нетрансмуральный ИМ** представляет собой слияние очагов некроза различного «возраста». В его происхождении имеют значение несколько факторов: **интермиттирующая окклюзия**, предшествующий коллатеральный кровоток и **тромбоцитарные эмболы** в дистальных ветвях коронарных артерий, приводящие к развитию микроскопических очажков некроза.

Таким образом, **тромботическая окклюзия коронарной артерии** является главным фактором, вызывающим развитие ИМ. При трансмуральном ИМ с подъемом интервала ST коронарная ангиография выявляет тромбоз коронарной артерии с полной ее окклюзией в 90% случаев.

Разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии

Развитию тромбоза коронарной артерии предшествует **разрыв** (надрыв) атеросклеротической бляшки или поверхностная ее эрозия (**деэндоотелизация**). Строение атеросклеротической бляшки изложено

Табл. 46. Неатеросклеротические причины ИМ (Antman, Braunwald, 2001)

- 1 Заболевания коронарных артерий
 - 1.1 Артериты
 - сифилитический
 - неспецифический гранулематозный аortoартериит (болезнь Такаюсу)
 - узелковый периартериит (панартериит)
 - болезнь Кавасаки (кожно-слизисто-лимфожелудочковый синдром)
 - системная красная волчанка
 - ревматоидный артрит
 - анкилозирующий спондилит
 - 1.2 Травмы коронарных артерий (с повреждениями и тромбозом)
 - 1.3 Радиационное повреждение (при лучевой терапии злокачественных новообразований)
 - 1.4 Утолщение артериальной стенки вследствие болезней обмена или пролиферации интимы
 - мукополисахаридоз
 - гомоцистеинурия
 - болезнь Фабри (врожденное нарушение метаболизма гликофинголипидов)
 - амилоидоз
 - ювенильный склероз интимы (идиопатическая кальцификация артерий у детей)
 - гиперплазия интимы, связанная с приемом контрацептивных гормональных препаратов, или возникающая в послеродовом периоде
 - эластическая псевдоангиоматоз
 - коронарный фиброз, обусловленный лучевой терапией
- 1.5 Снижение коронарного кровотока, обусловленное другими механизмами
 - спазм коронарных артерий (стенокардия Принцметалл при неизмененных коронарных артериях)
 - спазм коронарных артерий после прекращения лечения нитроглицерином
 - расслоение аорты
 - расслоение коронарной артерии
- 2 Эмболия коронарных артерий
 - инфекционный эндокардит
 - абактериальный тромбоз эндокардита
 - пролапс митрального клапана
 - тромбоз эмболия из левого желудочка, левого предсердия или легочных вен
 - тромбообразование на имплантированных клапанах, при коронарографии и при хирургических вмешательствах на коронарных артериях и легких
 - миксома сердца
 - папиллярная фиброэластома клапана аорты («фиксированный эмбол»)
 - тромбы на внутрикардиальных катетерах
- 3 Врожденные аномалии коронарных артерий
 - аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии
 - отхождение левой коронарной артерии от переднего синуса Вальсальвы
 - коронарная артериовенозная фистула
 - аневризмы коронарных артерий
- 4 Несовпадение между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой к миокарду
 - все формы аортального стеноза
 - неполное развитие клапана аорты
 - аортальная недостаточность
 - отравление угарным газом
 - тиреотоксикоз
 - длительная артериальная гипотензия
- 5 Нарушения гемостаза (тромбоз in situ в коронарных артериях)
 - истинная полицитемия
 - тромбоцитоз
 - диссеминированное внутрисосудистое свертывание
 - повышенная свертываемость крови
- 6 Причины смешанного характера
 - злоупотребление кокаином
 - травма сердца (ушиб миокарда)
 - инфаркт миокарда при нормальных коронарных артериях
 - осложнения катетеризации сердца

в гл. «Атеросклероз». Разрыву (надрыву) или эрозии легко подвергается нестабильная («уязвимая») атеросклеротическая бляшка, обладающая следующими свойствами:

- расположена эксцентрично, т.е. занимает лишь часть окружности коронарной артерии;
- имеет подвижное, «мягкое», богатое липидами ядро, занимающее > 50% общего объема бляшки, и тонкую соединительнотканную оболочку (покрышку) с малым количеством коллагена и гладкомышечных клеток;
- содержит большое количество макрофагов (моноцитов) и Т-лимфоцитов.

Нестабильность («уязвимость») атеросклеротической бляшки обусловлена развитием в ней асептического воспаления. Самым мощным стимулятором этого воспаления в атеросклеротической бляшке является окисление поступающих в нее в большом количестве липопротеинов низкой плотности. Воспаление атеросклеротической бляшки протекает с участием клеток воспаления (макрофагов, Т-лимфоцитов). В бляшку поступает большое количество макрофагов под влиянием выделения эндотелием молекул адгезии и самими макрофагами — хемотаксического белка моноцитов. Макрофаги активируются интерлейкином-2, продуцируемым Т-лимфоцитами. Активированные макрофаги выделяют большое количество протеолитических ферментов — металлопротеаз (коллагеназа, желатиназа, стромелизины), которые разрушают коллагеновые структуры фиброзной покрышки и резко снижают ее прочность.

Кроме того, прочность покрышки бляшки снижается вследствие уменьшения синтеза коллагена гладкомышечными клетками под влиянием γ -интерферона, продуцируемого Т-лимфоцитами. Огромное значение в дестабилизации покрышки бляшки имеет также способность гладкомышечных клеток продуцировать под влиянием интерлейкина-6, вырабатываемого Т-лимфоцитами, ферменты — металлопротеазы, сериновые и цистеиновые протеазы (Kinlay, Ganz, 1997), разрушающие коллагеновые волокна покрышки.

Макрофаги (моноциты) подвергаются в атеросклеротической бляшке апоптозу, в результате чего усиливается их распад, при этом выделяется большое количество протеолитических ферментов.

Отмечен также апоптоз (программированная гибель) гладкомышечных клеток, что резко уменьшает прочность фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и способствует ее разрыву.

При распаде моноцитов (макрофагов) выделяются также фосфатидилсерины, вызывающие повышение прокоагулянтной активности, и тканевые факторы, стимулирующие свертывание крови.

Определенная роль в развитии воспаления в атеросклеротической бляшке принадлежит тучным клеткам и нейтрофилам, которые выделяют медиаторы воспаления, лейкотриены и протеолитические ферменты.

Вследствие действия вышеуказанных факторов и развития асептического воспаления атеросклеротическая бляшка становится нестабиль-

ной и очень предрасположенной к разрыву. Надрыву и разрыву атеросклеротической бляшки способствуют:

- накопление в бляшке ЛПНП и их окисление;
- значительное давление тока крови на края бляшки;
- курение;
- выраженное повышение артериального давления;
- интенсивная физическая нагрузка.

Развитие тромбоза в коронарной артерии

По данным ангиографических и патологоанатомических исследований, тромбоз инфарктсвязанной коронарной артерии наблюдается при ИМ в 80-90% случаев (Scharf, Harker, 1987; Leon, Morris, 1995; Ю. П. Никитин, 2001), особенно при ИМ с подъемом интервала ST и наличием зубца Q.

Образованию тромба в коронарной артерии предшествует, как было указано выше, разрыв (надрыв) или эрозия атеросклеротической бляшки. Развитие тромба в коронарной артерии происходит следующим образом.

В области поврежденной атеросклеротической бляшки (эрозия, трещина) происходят адгезия и агрегация тромбоцитов с выделением большого количества биологически активных веществ: тромбоксана A_2 , серотонина, аденозина дифосфата, тромбоцитаактивирующего фактора, тромбина, свободных радикалов кислорода. Накопление этих веществ усиливает агрегацию тромбоцитов и способствует обструкции суженной коронарной артерии (тромбоксан A_2 , серотонин, фактор, активирующий тромбоциты, являются вазоконстрикторами и вызывают коронарospазм в области поврежденной атеросклеротической бляшки). Аденозиндифосфат, серотонин и тканевой фактор оказывают также митогенный эффект и способствуют развитию неинтимальной пролиферации.

Davies (1997) выделяет два типа тромбоза коронарных артерий при ИМ. Первый тип тромбоза развивается в 25% случаев — тромб формируется на поверхности атеросклеротической бляшки, выступающей в просвет артерии (обычно это наблюдается при эрозии и поверхностном повреждении). В результате деструкции бляшки нарушается целостность эндотелия, повышается адгезия тромбоцитов (через Ib -рецепторы). Затем тромбоциты активируются, возрастает активность тромбоцитарных рецепторов $GP IIb/IIIa$, связывающих фибриноген, выделяются медиаторы агрегации и коронарospазма, формируется тромб.

Второй тип тромбоза наблюдается у 75% больных и обусловлен разрывом бляшки (глубокое повреждение интимы коронарной артерии). При этом обнажается большое липидное ядро бляшки. Кровь из просвета коронарной артерии проникает внутрь бляшки, взаимодействует с тканевым тромбопластином, которым богато ядро бляшки, коллагеном. Активируются также тромбоцитарные факторы свертывания. Тромб вначале формируется внутри бляшки, заполняя ее объем, в дальнейшем он распространяется в просвет сосуда.

В большинстве случаев тромб, расположенный на атеросклеротической бляшке, имеет протяженность около 1 см и состоит из тромбоцитов, фибрина, эритроцитов, лейкоцитов.

Исследованиями Davies (1990) установлено, что образование коронарообтурирующего тромба происходит в три стадии:

- кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку;
- формирование внутрикоронарного тромба, вначале необтурирующего;
- распространение тромба по длине и прежде всего в просвет коронарной артерии с полной ее окклюзией.

Коронароспазм

В развитии обтурации коронарной артерии огромную роль играет коронароспазм. Развитие коронароспазма обусловлено дисфункцией эндотелия и влиянием вазоконстрикторных веществ, выделяемых тромбоцитами во время формирования тромба. Дисфункция эндотелия коронарных артерий заключается в снижении продукции вазодилатирующих веществ (азота оксида, простациклина, аденомедулина, гиперполяризующего фактора) и значительном увеличении синтеза вазоконстрикторов (эндотелина, ангиотензина-II — образуется на поверхности эндотелия при участии ангиотензинпревращающего фермента). Особенно важное значение придается уменьшению продукции эндотелиоцитами азота оксида и простациклина, которые также обладают антиагрегантным эффектом. Простациклин, кроме того, обладает кардиопротекторным действием, защищает миокард от неблагоприятного воздействия избытка катехоламинов и помогает переносить ишемию миокарда. При ИМ продукция азота оксида и простациклина значительно снижена, синтез эндотелина — увеличен, что приводит к спазму коронарных артерий и повышению агрегации тромбоцитов. Как указывалось выше, при агрегации тромбоцитов выделяются вещества, обладающие коронаросуживающим действием: тромбоксан и серотонин.

Спазм коронарной артерии может быть локальным (т.е. спазм участка артерии, где находится атеросклеротическая бляшка) или генерализованным (всей коронарной артерии).

Развитие коронароспазма увеличивает степень обструкции коронарной артерии, вызванной атеросклеротической бляшкой и тромбом, и переводит обструкцию неокклюзирующую в окклюзирующую, вызывающую некроз миокарда.

В последние годы большое внимание уделяется роли кокаина в развитии коронароспазма при ИМ. Это объясняется значительным распространением кокаиновой наркомании. Экспериментальными исследованиями Vongpatanasin и соавт. (1997) с применением коронарографии доказано, что кокаин может вызвать резко выраженный спазм коронарной артерии вплоть до полного перекрытия просвета. Кроме того, на фоне вдыхания кокаина резко повышается потребность миокарда в кислороде в связи с выра-

женной тахикардией и повышением артериального давления. Указанные обстоятельства могут вызывать приступ стенокардии, ИМ и даже внезапную смерть.

Существует точка зрения, что на фоне кокаинового спазма может сформироваться тромб с последующей полной окклюзией коронарной артерии и, следовательно, развитием ИМ. О возможной роли кокаина следует помнить при внезапном развитии ИМ у молодых людей, которые прежде были здоровы и не имели ни клинических, ни лабораторных признаков атеросклероза.

Хотя основным патогенетическим фактором ИМ является патофизиологическая триада — разрыв (надрыв) атеросклеротической бляшки в инфарктсвязанной коронарной артерии, тромбоз и коронароспазм, в патогенезе ИМ важную роль играют и другие механизмы, описанные ниже.

Повышение активности свертывающей и снижение — противосвертывающей системы

Для выраженного атеросклероза характерна наклонность к гиперкоагуляции, что сочетается с одновременным снижением активности противосвертывающей и фибринолитической систем. У большинства больных ИМ повышается содержание в крови фибриногена, продуктов его деградации, фибринопептида А, увеличивается агрегационная способность тромбоцитов (А. Л. Сыркин, 1998), снижается активность активаторов плазминогена, и возрастает уровень ингибитора активатора плазминогена-1.

Указанные обстоятельства несомненно способствуют развитию тромбоза в области поврежденной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии.

Резкое уменьшение коронарного кровотока в связи с атеросклеротическим процессом и недостаточная его компенсация коллатеральным кровообращением. Недостаточный ангиогенез

Выраженный атеросклероз коронарных артерий, особенно стенозирующий, существенно ограничивает коронарный кровоток и, разумеется, создает предпосылки для развития ИМ, так как в этих условиях значительно легче реализуется влияние «патофизиологической триады». Наряду с этим следует отметить, что медленно развивающееся стенозирование эпикардиальных артерий может не приводить к развитию ИМ при хорошо развитой коллатеральной сосудистой сети в миокарде.

Функциональная неполноценность коллатерального кровотока, как один из патогенетических механизмов, имеет большое значение у большинства молодых больных с недостаточным развитием у них коронарных анастомозов. Значительная роль в развитии ИМ принадлежит недостаточному ангиогенезу.

О механизмах развития коллатералей в миокарде и ангиогенезе см. гл. «Стенокардия».

Нарушение обмена простагландинов

Простагландины являются внутриклеточными гормонами и играют фундаментальную биологическую и биохимическую роль в деятельности всех клеток организма. Предшественниками синтеза простагландинов являются ненасыщенные жирные кислоты. Синтез простагландинов осуществляется под влиянием простагландинсинтетазы, локализованной в микросомальных мембранах. Простагландины оказывают выраженное влияние на коронарный кровоток и состояние миокарда. Известно, что Простагландины E_1 и E_2 вызывают расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока, а также повышают содержание аденозина в миокарде и способны увеличить кровообращение в ишемизированной зоне. Простагландин F уменьшает проницаемость лизосомальных мембран в кардиомиоцитах и повышает электрическую стабильность миокарда. Таким образом, Простагландины E и F обладают выраженным кардиопротективным действием.

Уровень простагландинов в крови при ИМ изучен Л. Т. Малой (1981). Установлено, что содержание в крови кардиопротекторных простагландинов (E, F) при ИМ повышается уже с первых дней развития заболевания, что способствует ограничению зоны некроза. Однако можно предполагать, что увеличение продукции простагландинов E и F при ИМ находится не на оптимальном уровне.

Важное патогенетическое значение имеет также недостаточная продукция эндотелием простагладина простациклина, который обладает не только коронарорасширяющим, но и антиагрегантным и кардиопротекторным действием.

Нарушение функции калликреин-кининовой системы

Работами Л. Т. Малой и соавт. (1981) установлена активация кининовой системы при ИМ, ведущая к резкому повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла миокарда, увеличению отека в очаге некроза и перинфарктной зоне и способствующая развитию асептического воспаления и кардиогенного шока. Активация кининовой системы тесно связана с активацией системы коагуляции, т.к. связующим звеном для обеих этих систем является фактор Хагемана. Он активирует систему коагуляции и одновременно является компонентом кининовой системы, активируя превращение прекалликреиногена в активный калликреин.

Таким образом, активация кининовой системы идет параллельно с увеличением гемокоагуляции и способствует нарушениям в системе микроциркуляции. Кроме того, активация кининовой системы способствует повышению проницаемости лизосомальных мембран и выходу из лизосом протеолитических ферментов, оказывающих повреждающее влияние на миокард.

Активация симпато-адреналовой системы и глюкокортикоидной функции надпочечников

Инфаркт миокарда является стрессовой ситуацией, активирующей симпато-адреналовую систему. В крови и моче больных ИМ наиболее высокое содержание катехоламинов наблюдается в первые сутки заболевания, особенно в течение первого часа после появления болей. Причем, чем обширнее и тяжелее инфаркт, тем выше уровень катехоламинов в крови. Выброс в кровь избытка катехоламинов оказывает кардиотоксический эффект — повышает потребность миокарда в кислороде, способствует прогрессированию некроза. Кроме того, под влиянием катехоламинов усиливается агрегация тромбоцитов и выделяется в больших количествах тромбоксан A_2 , обладающий вазоконстрикторным эффектом и значительно ухудшающий микроциркуляцию.

У здоровых людей избыточная секреция катехоламинов и повышенная под их влиянием потребность миокарда в кислороде полностью компенсируются быстрым расширением коронарных артерий и увеличением коронарного кровотока. При выраженном атеросклерозе коронарных артерий этот компенсаторный механизм нарушен, активация симпато-адреналовой системы усугубляет гипоксию миокарда, способствует истощению его энергетических запасов, повышает склонность к тромбообразованию и, в конечном итоге, способствует развитию ИМ.

При ИМ активируется функция коркового вещества надпочечников, повышается содержание в крови кортизола, альдостерона, причем уровень этих гормонов нарастает параллельно увеличению зоны (массы) некроза миокарда (об этом можно судить по содержанию в крови кардиоспецифического изоэнзима креатинфосфокиназы-МВ). Активация коркового вещества надпочечников является отражением стрессовой ситуации. Глюкокортикоидные гормоны способствуют выведению больного из кардиогенного шока, обладают противовоспалительным эффектом и противодействуют влиянию калликреин-кининовой системы. Можно считать, что активация глюкокортикоидной функции носит компенсаторно-приспособительный характер. В то же время, есть сведения о неблагоприятном влиянии глюкокортикоидов на репаративные процессы и образование рубца в пораженном миокарде. У больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком, развивается гипокортицизм, что способствует поддержанию гемодинамических нарушений.

Активация системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон

При ИМ активируется система ренин-ангиотензин-II-альдостерон. По мнению Л. Т. Малой (1981), эта активация является адаптационной реакцией, обеспечивающей стабилизацию гемодинамики. В дальнейшем эта реакция перерастает в патологическую. Активация системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон наблюдается также непосредственно в самом миокарде. Повышенная продукция ангиотензина-II вызывает спазм коронарных артерий, способствует развитию гипертрофии

неповрежденного миокарда, снижению фибринолитической активности, нарушению функционирования системы микроциркуляции. **Ангиотензин-II** повышает секрецию **альдостерона** клубочковой зоной коры надпочечников, что приводит к задержке натрия и воды, увеличению объема циркулирующей крови, усугублению гемодинамических нарушений, снижению сократительной функции миокарда. Активация системы **ренин-ангиотензин-II-альдостерон** наступает уже в течение первых 72 ч от начала ИМ, отмечается на протяжении острого, подострого периодов и даже в периоде рубцевания, однако к моменту выписки из стационара активность «циркулирующего» звена системы нормализуется, а активность локальной (кардиальной) **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы сохраняется.

Чрезмерная активация системы **ренин-ангиотензин-II-альдостерон** является важнейшим фактором, приводящим к ремоделированию миокарда левого желудочка после ИМ (см. раздел «Патоморфология ИМ»). Следствием активации системы **ренин-ангиотензин-II-альдостерон** является развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, а также усиление процессов фиброза в миокарде.

Иммунологические нарушения

Роль иммунологических нарушений в патогенезе ИМ остается недостаточно выясненной. Изменения иммунологического статуса наблюдаются уже в самом начале развития ИМ. К концу первой недели от начала ИМ у подавляющего числа больных появляются **антикардиальные** антитела. Ишемия и повреждение миокарда изменяют структуру его белков, появляются **миокардиальные аутоантигены**, поступающие в кровеносное русло. В ответ на поступление в кровь антигенов миокарда вырабатываются **антикардиальные** антитела, чему способствует повышение активности **Т-лимфоцитов-хелперов** и снижение — **Т-лимфоцитов-супрессоров**. Далее формируются иммунные комплексы (**антиген+антитело**), активируется комплемент, выделяются медиаторы аллергии и воспаления, что усугубляет поражение миокарда. Кроме того, при ИМ синтезируются антитела к **бета-липопротеинам**, далее образуются иммунные комплексы, которые фиксируются на **кардиомиоцитах**, способствуя развитию некроза в ишемизированных участках.

При ИМ повреждаются митохондрии **кардиомиоцитов**, из их мембран высвобождаются и поступают в кровоток **кардиолипины**. К **кардиолипинам** образуются антитела класса **IgG**, что, по данным Е. Л. Насонова (1992), наблюдается у 41% больных ИМ. **Антикардиолипиновые** антитела подавляют активность важнейшего первичного антикоагулянта **антитромбина-III** и **простациклина** (**антиагреганта** и **вазодилатора**), что способствует повышению коагулирующей активности крови

Метаболические нарушения в очаге поражения при инфаркте миокарда

При ИМ в условиях выраженной ишемии резко уменьшается окислительное **фосфорилирование** и усиливается анаэробный **гликолиз**,

что ведет к накоплению в миокарде молочной кислоты и развитию ацидоза. Наряду с этим в очаге ишемии и некроза происходит снижение синтеза аденозинтрифосфата и креатинфосфата, что ведет к нарушению сократительной способности миокарда. Большие изменения претерпевает электролитный баланс в миокарде: отмечается снижение уровня ионов калия и магния и повышение — натрия, хлора и водорода. Происходит также активация липолиза под влиянием повышенного уровня соматотропина, глюкагона, адреналина, тиреоидных гормонов; в миокарде накапливается большое количество неэстерифицированных (свободных) жирных кислот, которые подвергаются перекисному окислению с образованием перекисей свободных радикалов. Эти продукты перекисного окисления липидов тормозят образование АТФ, способствуют развитию аритмий сердца, снижают сократительную функцию миокарда.

Характерным для ИМ является повышение проницаемости лизосомальных мембран кардиомиоцитов под влиянием ацидоза и продуктов перекисного окисления свободных жирных кислот. В результате наблюдается выход протеолитических ферментов из лизосом в межклеточное вещество.

Патоморфология

В зависимости от распространенности некроза, ИМ разделяют на формы (рис. 46).

Чаще всего ИМ локализуется в передней стенке и области верхушки левого желудочка, второе место по частоте занимает ИМ в области задней стенки левого желудочка, приблизительно у $1/4$ больных инфаркт локализуется в области межжелудочковой перегородки. У 3–5%

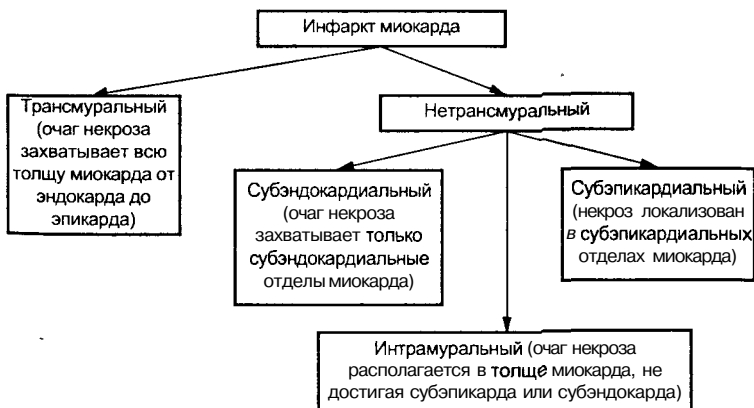


Рис. 46. Формы инфаркта миокарда в зависимости от распространенности некроза.

Табл. 47. Локализация ИМ в зависимости от места окклюзии (тромбирования) коронарных артерий

Локализация тромбоза в коронарной артерии	Локализация ИМ
Передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии	Передняя стенка и верхушка левого желудочка, могут вовлекаться в некроз межжелудочковая перегородка, боковая стенка, сосочковые мышцы
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	Нижнезадняя или боковая стенка левого желудочка
Правая коронарная артерия	Задне нижние отделы миокарда левого желудочка, задний отдел межжелудочковой перегородки, задне медиальная сосочковая мышца, правый желудочек

Примечание: в таблице представлены наиболее частые локализации окклюзии коронарных артерий.

больных может быть изолированный ИМ правого желудочка.

Локализация ИМ обычно соответствует бассейну пораженной (тромбированной) коронарной артерии (табл. 47).

Гистологические изменения миокарда в зоне некроза различны в зависимости от продолжительности полного прекращения кровотока в этом участке миокарда. По данным Jennings (1969), кардиомиоциты имеют определенный «запас прочности» и после полного прекращения кровотока сохраняют жизнеспособность около 20 мин, после чего появляются первые признаки их гибели.

С помощью *электронной микроскопии* изменения в зоне ИМ можно выявить уже через 30–40 мин. *Электронно-микроскопически* отмечаются деформация, набухание, вакуолизация митохондрий и разрушение их крист, уменьшение размера и количества гранул гликогена в кардиомиоцитах, начинает разрушаться **саркоплазматический ретикулум**. Приблизительно через 1 ч после окклюзии коронарной артерии деструкция митохондрий **значительно** усиливается, ядерный хроматин скапливается в виде агрегатов, в митохондриях в значительных количествах накапливается кальций.

С помощью гистохимических методов исследования можно выявить очаги ишемии миокарда в первые 3–4 ч ее возникновения. Для этого применяются соли тетразолия. При этом неизмененный миокард приобретает **сине-фиолетовую** окраску, а **ишемизированные** участки миокарда выглядят светлыми, бледными.

Световая микроскопия в этот период практически не выявляет изменений миокарда. Однако если ишемия миокарда очень резко выражена, световая микроскопия может обнаружить легкое набухание и жировую дистрофию кардиомиоцитов.

Обычная световая микроскопия выявляет первые изменения в зоне некроза лишь *через 6–8 ч* от начала заболевания:

- паралитическое расширение капилляров и стаз в них эритроцитов;

- выраженный отек **интерстициальной** ткани миокарда;
- набухание мышечных волокон, но с сохранением поперечной их **исчерченности**.

Через 24 ч зона ИМ вырисовывается макроскопически достаточно отчетливо и выглядит в виде участка неправильных очертаний глинисто-красноватого цвета, отекающего, **выбухающего**, окруженного полоской кровоизлияния.

При микроскопическом исследовании зоны некроза в этот период определяются следующие изменения:

- мышечные волокна набухают, очертания их приобретают неправильную форму; поперечная **исчерченность** становится смазанной и постепенно исчезает;
- ядра кардиомиоцитов разбухают и приобретают форму пузырьков;
- стенки мелких артерий в зоне инфаркта набухают;
- наблюдается выраженная инфильтрация **нейтрофильными** лейкоцитами (она сохраняется 3–5 дней, затем постепенно уменьшается и исчезает к 10–12 дню); скопление лейкоцитов образует своеобразную демаркационную зону между живой и некротизированной тканью.

Различают три варианта некроза сердечной мышцы: коагуляционный некроз, коагуляционный миоцитоллиз, колликовационный некроз.

Коагуляционный некроз развивается в центральной зоне инфаркта, характерными признаками являются релаксация кардиомиоцитов, повреждение **миофибрилл**, стаз эритроцитов в микроциркуляторном русле, фагоцитоз продуктов распада миокарда.

Коагуляционный миоцитоллиз развивается в том случае, если происходит возобновление коронарного кровотока после временного закрытия коронарной артерии. Этот вид некроза характеризуется повреждением кардиомиоцитов, но одновременно и стойкой контрактурой мышечных волокон в связи с поступлением кальция в поврежденные клетки миокарда. Коагуляционный миоцитоллиз развивается, как правило, при **нетрансмуральном ИМ**.

Колликовационный некроз характеризуется отеком кардиомиоцитов, лизисом миофибрилл, фагоцитозом некротических масс.

Вышеизложенные изменения при ИМ прогрессируют и достигают максимума к 3–4 дню. С 4–5 дня начинается постепенное удаление некротических масс.

После 7–10 дней зона некроза замещается молодой грануляционной тканью, которая надвигается со стороны окружающего миокарда; к 8–10 дню миокард в зоне инфаркта истончается, что обусловлено полной резорбцией макрофагами **некротизированных масс**.

Приблизительно в течение 4 недель погибший миокард полностью замещается соединительной тканью различной степени зрелости. В последующем количество коллагена в соединительной ткани увеличивается, к концу 6–8-й недели образуется плотный рубец, зона некроза как бы стягивается, уменьшается в размерах.

Патофизиологические изменения

Развитие ИМ сопровождается нарушением систолической и диастолической функций сердца и ремоделированием левого желудочка. Степень выраженности этих изменений прямо пропорциональна величине зоны некроза сердечной мышцы.

Нарушение систолической функции сердца

Развитие ИМ приводит к нарушению сократительной функции, т.к. **некротизированный** участок миокарда не участвует в сокращении сердца. Вскоре после развития ИМ в непораженной близлежащей зоне может наблюдаться гиперкинезия. Она обусловлена компенсаторными механизмами, включающими активацию симпатической нервной системы и механизм **Франка-Старлинга** (увеличение диастолического растяжения волокон миокарда до определенного момента сопровождается усилением его сократимости, но постепенно наступает ситуация, когда дальнейшее растяжение сердца в диастолу уже не приводит к возрастанию сердечного выброса). Компенсаторная гиперкинезия миокарда у больных обычно постепенно снижается в течение 10–14 дней от начала ИМ. У некоторых больных уже в первые дни наблюдается снижение сократительной функции участков миокарда, прилегающих к зоне некроза (периинфарктная зона). Это может быть обусловлено предшествующей инфаркту обструкцией коронарной артерии, снабжающей кровью неинфарктные зоны миокарда левого желудочка, и недостаточно развитым коллатеральным кровотоком. Напротив, наличие развитой коллатеральной сети может способствовать сохранению регионарной систолической функции в зоне, **кроснабжающей-ся окклюзированной коронарной артерией**.

При формировании острой аневризмы сердца может развиваться парадоксальная пульсация — перемещение части крови во время систолы из левого желудочка в **выбухающий аневризматический** мешок, что ухудшает гемодинамику. Может также отмечаться замедление процессов сокращения по сравнению с неповрежденным миокардом (**диссинхрония**).

В 1977 г. Rackley и соавт. выполнили фундаментальные исследования, остающиеся актуальными и поныне. Они доказали четкую зависимость степени нарушения сократительной функции миокарда от величины массы некротизированного миокарда. По их данным, снижение фракции выброса отмечается, если нарушена сократимость более 10% массы миокарда. При некрозе и, следовательно, нарушении сократимости более 15% массы миокарда наблюдается повышение **конечно-диастолического** давления и объема левого желудочка. При некрозе более 25% массы миокарда развивается левожелудочковая недостаточность, а при некрозе более 40% массы миокарда левого желудочка — **кардиогенный шок**.

Нарушение диастолической функции сердца

При ИМ наблюдается снижение эластичности и растяжимости миокарда, что объясняется замедленным переходом ионов кальция

из миофибрилл в саркоплазматический ретикулум в связи с дефицитом в кардиомиоцитах энергетических субстратов. В результате таких нарушений диастола левого желудочка становится неполноценной, миокард в диастоле недостаточно релаксируется, повышается конечное диастолическое давление. Нарушение диастолической функции наблюдается уже при поражении менее 10% массы миокарда левого желудочка.

Ремоделирование левого желудочка

Ремоделирование левого желудочка заключается в растяжении миокарда как в области зоны некроза, так и в непораженных, жизнеспособных участках (т.е. фактически развивается дилатация миокарда левого желудочка). Данный патологический процесс наиболее выражен при трансмуральном ИМ и обусловлен следующими факторами:

- истончением миокарда в области зоны некроза;
- снижением тонуса миокарда в области некроза и в перинфарктной зоне;
- компенсаторным расширением полости левого желудочка для поддержания нормального ударного объема сердца;
- развитием состояния гибернации в перинфарктной зоне (выключение участков миокарда из активного сократительного процесса, несмотря на то, что в перинфарктной зоне миокард остается жизнеспособным; о гибернации и оглушении миокарда см. в разделе «Патогенез» гл. «Ишемическая болезнь сердца»);
- активацией циркулирующей и местной (кардиальной) системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон;
- активацией симпатно-адреналовой системы, повышенным воздействием на миокард катехоламинов;
- гиперпродукцией эндотелием эндотелина.

Под влиянием указанных нейрогормональных стимуляторов активируются факторы роста, повышается внутриклеточный синтез протоонкогенов и факторов ядерной транскрипции, что сопровождается гипертрофией кардиомиоцитов (В. Ю. Мареев, А. А. Скворцов, 2002).

При обширном трансмуральном ИМ ремоделирование миокарда развивается уже через 24 ч от начала инфаркта и может сохраняться несколько недель и даже месяцев.

В результате нарушений систолической и диастолической функций миокарда, а также вследствие ремоделирования миокарда левого желудочка могут развиваться острая сердечная недостаточность (преимущественно левожелудочковая) и кардиогенный шок (см. раздел «Осложнения инфаркта миокарда»), что в свою очередь приводит к нарушению функционирования жизненно важных органов (головного мозга, почек, печени), системы микроциркуляции, а также к тканевой гипоксии.

Схема патогенеза ИМ представлена на рис. 47.

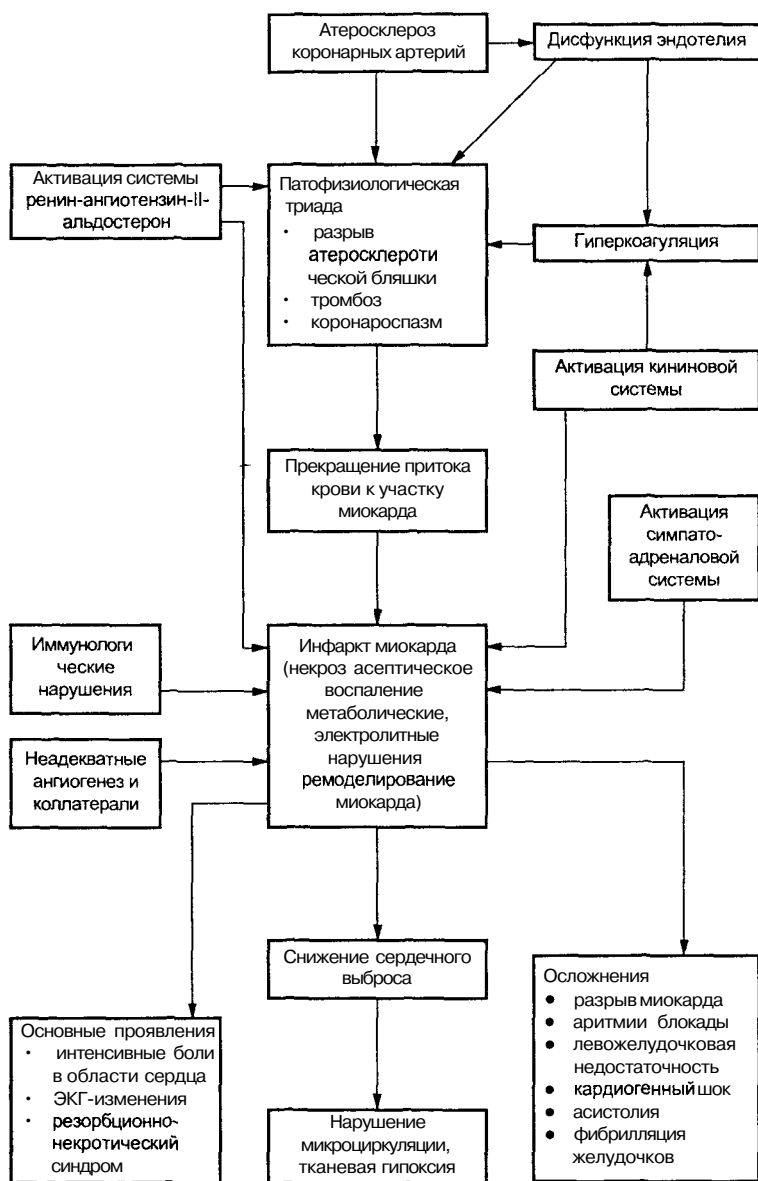


Рис 47. Патогенез инфаркта миокарда атеросклеротического генеза

Классификация

Общепринятой классификации ИМ не существует. Исходя из клинических соображений, прежде всего с точки зрения объема необходимой лекарственной терапии, а также оценки прогноза, целесообразно классифицировать ИМ по глубине (обширности) некроза, локализации, особенностям клинического течения (осложненный, неосложненный), а также выделять периоды ИМ. Классификация ИМ представлена в табл. 48.

Табл. 48. Классификация инфаркта миокарда

-
- 1 Глубина и обширность некроза (по данным ЭКГ)
 - 1 1 Крупноочаговый QS или Q-инфаркт (инфаркт миокарда с патологическим зубцом QS или Q)
 - крупноочаговый трансмуральный (с патологическим зубцом QS)
 - крупноочаговый не трансмуральный (с патологическим зубцом Q)
 - 1 2 Мелкоочаговый «не Q»-инфаркт миокарда (без патологического зубца Q)
 - субэндокардиальный*,
 - интрамуральный
 - 2 Локализация ИМ
 - 2 1 Инфаркт миокарда левого желудочка
 - передний
 - переднеперегородочный
 - перегородочный
 - верхушечный
 - боковой
 - переднебоковой
 - задний (заднедиафрагмальный или нижний, заднебазальный)
 - заднебоковой
 - передне-задний
 - 2 2 Инфаркт миокарда правого желудочка
 - 2 3 Инфаркт миокарда предсердий
 - 3 Период, ИМ
 - прединфарктный
 - острейший
 - острый
 - подострый
 - постинфарктный
 - 4 Особенности клинического течения
 - 4 1 Затяжной, рецидивирующий, повторный
 - 4 2 Неосложненный, осложненный
 - 4 3 Типичный атипичный
-

* Субэндокардиальный инфаркт не всегда бывает мелкоочаговым, он может быть обширным.

Клиническая картина неосложненного ИМ

В клиническом течении как неосложненного, так и осложненного ИМ выделяют 5 периодов

- 1 Продромальный (прединфарктный)
- 2 Острейший

3. Острый
4. Подострый
5. Постинфарктный
 - ближайший
 - отдаленный.

Продромальный (прединфарктный) период

Продромальный или прединфарктный период — это период нарастания тяжести коронарной недостаточности (ишемической болезни сердца), предшествующий развитию ИМ. Этот период может продолжаться от нескольких часов до одного месяца. Он наблюдается у 70—80% больных и, как правило, протекает в виде одного из вариантов нестабильной стенокардии. По мнению Е. И. Чазова (1997), нестабильная стенокардия лишь в 20% случаев предшествует развитию ИМ.

Однако большинство кардиологов считает, что прединфарктный период имеется у большинства больных инфарктом миокарда. Клиническая картина прединфарктного периода соответствует проявлениям какого-либо варианта нестабильной стенокардии (см. выше).

Наиболее частым вариантом прединфарктного периода следует считать прогрессирующую стенокардию, т.е. речь идет о нарастании тяжести уже имеющейся стабильной стенокардии. В этом случае основными проявлениями прединфарктного периода являются:

- увеличение интенсивности и продолжительности загрудинных болей;
- расширение зоны распространения боли (она локализуется не только за грудиной, но и в прекардиальной области, а иногда боль распространяется даже вправо от грудины);
- изменение области иррадиации боли, зона иррадиации расширяется, боли отдают не только в левую руку, левую лопатку, но часто и в межлопаточную и эпигастральную области, а у некоторых больных в правую половину грудной клетки, в шейно-затылочную область; такая иррадиация не отмечалась при стабильном течении стенокардии;
- прогрессирующее снижение толерантности к физическим нагрузкам — объем и интенсивность переносимых физических нагрузок резко снижаются;
- резкое снижение эффективности нитроглицерина, принимаемого сублингвально, иногда полное отсутствие его антиангинального эффекта;
- присоединение к болям в области сердца новых симптомов (одышки, головокружения, нарушений ритма сердца, выраженной общей слабости, потливости, иногда тошноты);
- присоединение к стенокардии напряжения стенокардии покоя, появление ночных приступов стенокардии.

А. Л. Сыркин (1997) указывает, что наиболее угрожаемой в отношении развития ИМ является быстро прогрессирующая стенокардия, при которой утяжеление течения стенокардии происходит быс-

тро, в течение нескольких часов или дней. Прогрессирующая стенокардия (как медленно, так и быстро прогрессирующая) чаще приводит к развитию инфаркта в более ранние, чем в более поздние сроки. Нестабильная стенокардия, существующая более 2–3 недель, реже завершается инфарктом миокарда. По данным Antman и Braunwald (2001), у $1/3$ больных в прединфарктном периоде нестабильная стенокардия продолжается от 1 до 4-х недель, у $1/3$ — около 1 недели и меньше и у $1/3$ — 24 часа и меньше.

Вторым вариантом прединфарктного периода является впервые возникшая стенокардия. Она может быстро завершиться развитием ИМ или принять прогрессирующий характер и также через определенный срок привести к инфаркту миокарда.

Третьим вариантом прединфарктного периода можно считать рецидив стенокардии после длительного многомесячного или многолетнего безболевого перерыва, что может наблюдаться у больных после перенесенного ранее ИМ или аорто-коронарного шунтирования. Описаны нечастые случаи длительного безболевого периода у больных со стенокардией напряжения (обычно после проведенного консервативного лечения), возобновление загрудинных болей у таких больных также может быть проявлением прединфарктного состояния.

Еще в 1939 г. Master выделил кардиальные и некардиальные симптомы прединфарктного периода. К кардиальным симптомам он относил загрудинные боли, одышку, сердцебиения, аритмии, к некардиальным — слабость, потливость, головокружения, ощущение боли и тяжести в эпигастрии. Наличие в прединфарктном периоде только некардиальных симптомов или аритмий сердца и одышки свидетельствует о *безболевого варианте прединфарктного периода*.

Таким образом, целесообразно выделять следующие варианты прединфарктного периода:

- прогрессирующая стенокардия;
- впервые возникшая стенокардия, в том числе впервые возникшая прогрессирующая стенокардия;
- рецидивирующая стенокардия после длительного (многомесячного, многолетнего) безболевого периода;
- безболевого вариант.

Некоторые специалисты причисляют к вариантам прединфарктного периода стенокардию Принцметал.

При объективном исследовании больных в прединфарктном периоде можно обнаружить небольшой цианоз губ, подногтевых пространств, аритмичный пульс, гипералгезию кожи в области сердца, небольшое увеличение левой границы сердца, приглушенность тонов сердца, нарушения сердечного ритма (наиболее часто отмечается экстрасистолическая аритмия).

ЭКГ-исследование

Изменения ЭКГ играют большую роль в диагностике прединфарктного периода. Особенно большое значение имеет холтеровское

ЭКГ-мониторирование в течение суток и более. Основными ЭКГ-изменениями в **прединфарктном** периоде являются:

- снижение интервала **STишемического** типа (чаще всего строго горизонтальное) на величину более 1 мм в одном или нескольких отведениях; вначале эти изменения динамичны, наблюдаются преимущественно при обычной физической нагрузке, однако в последующем частота депрессии интервала ST возрастает, она регистрируется уже в состоянии покоя, эпизоды становятся значительно более продолжительными; в некоторых случаях наблюдается смещение интервала ST вверх от изолинии;
- появление отрицательного, симметричного («коронарного») зубца Т в одном или нескольких отведениях; нередко появляется высокий остроконечный зубец Т (отражение **субэндокардиальной** ишемии); эти изменения зубца Т вначале могут быть преходящими, однако в последующем стабилизируются;
- увеличение, расщепление зубца Р в некоторых отведениях (признак **неспецифичный**);
- отсутствие патологического зубца Q;
- появление нарушений ритма сердца (чаще наблюдается экстрасистолическая аритмия, но могут быть также пароксизмы мерцания и трепетания предсердий, желудочковой или **суправентрикулярной** тахикардии; иногда регистрируется **транзиторное** нарушение атриовентрикулярной или **внутрижелудочковой** проводимости).

В прединфарктном периоде, разумеется, ЭКГ-пробы с физической нагрузкой для уточнения характера ЭКГ-изменений и состояния коронарного кровотока не проводятся из-за большого риска для больных. Наиболее целесообразным методом следует считать **холтеровское** ЭКГ-мониторирование.

ЭКГ-картина в прединфарктном периоде весьма сходна с **субэндокардиальным** инфарктом миокарда, при котором также отмечаются горизонтальная депрессия интервала ST и негативный зубец Т. Однако в отличие от ИМ, при прединфарктном состоянии отсутствует **резорбционно-некротический** синдром (см. далее), прежде всего отмечается нормальный уровень в крови кардиоспецифических ферментов и тропонинов. Кроме того, депрессия интервала ST и негативность зубца Т у больных с **прединфарктным** состоянием менее стабильны, более динамичны в отличие от **субэндокардиального** ИМ.

Коронарография

В ряде случаев в прединфарктном периоде приходится выполнять коронарографию, чтобы оценить состояние коронарного кровообращения, степень поражения коронарных артерий. Обычно в прединфарктном периоде обнаруживается **стенозирующий** атеросклероз и нередко формирующийся тромб, еще не **окклюзирующий** коронарную артерию. Результаты **коронарографии** могут иметь значение для выбора метода лечения в прединфарктном периоде. При выявлении субтотального стеноза коронарных артерий **проводится**

немедленное хирургическое лечение для восстановления коронарного кровотока.

Результаты инструментальных исследований в прединфарктном периоде в целом соответствуют данным, описанным в гл. «Нестабильная стенокардия».

Острейший период

Острейшим считается период от момента возникновения ишемии миокарда до начала формирования очага некроза. Длительность острейшего периода колеблется от 30 мин до 2 ч (по некоторым данным, до 3–4 ч).

Провоцирующие факторы

Развитию острейшего периода ИМ способствуют следующие провоцирующие факторы:

- интенсивная физическая нагрузка;
- психоэмоциональная стрессовая ситуация;
- оперативное вмешательство;
- травма;
- переедание;
- выраженное охлаждение или перегревание; ИМ чаще развивается в зимние месяцы и более холодные дни года; при падении температуры воздуха на 10°C ниже средней для этого времени года риск развития инфаркта возрастает на 13% (Danet, 1998);
- инсулиновая гипогликемия (у больных сахарным диабетом);
- половой акт.

Указанные факторы могут провоцировать развитие ИМ, т.к. значительно увеличивают потребности миокарда в кислороде, способствуют повышению артериального давления, вызывают спазм коронарных артерий. Однако не всегда удается выявить провоцирующие факторы при ИМ. К тому же еще в 1961 г. М. Плац писал, что «даже чисто растительное существование не гарантирует от ИМ».

Жалобы больного

Самым характерным клиническим признаком острейшего ИМ является болевой синдром, имеющий описанные ниже характеристики.

Интенсивность болей

У большинства пациентов боли в области сердца являются чрезвычайно интенсивными. Больные характеризуют их как сильные давящие, сжимающие боли (сравнивают с обручем или железными клещами, сдавливающими грудную клетку, или с тяжелой плитой, лежащей на груди). Многие больные отмечают интенсивные жгучие («пожар в груди», «ощущение кипятка, льющегося на грудь») или острые «кинжальные» боли. Большинство больных оценивают боли как очень сильные и только небольшое количество пациентов характеризуют боль как умеренно интенсивную, но все же более выраженную, чем обычный приступ стенокардии.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что интенсивность боли в области сердца при ИМ в определенной степени зависит от обширности инфаркта и возраста больного. Тяжелый и длительный болевой приступ чаще наблюдается при обширных инфарктах миокарда (М. Я. Руда, А. П. Зыско, 1981). По данным Д. М. Аронова (1974), более интенсивные боли наблюдаются у больных молодого возраста по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста.

Следует обратить внимание, что боли в области сердца при ИМ могут быть умеренно или даже слабо выражены у больных сахарным диабетом в связи с поражением вегетативной нервной системы.

При оценке интенсивности боли как субъективного признака острейшего периода ИМ следует учесть, что описание болевого синдрома пациентом зависит от его интеллекта и характерологических особенностей. Есть, например, больные, которые «стесняются» говорить о чрезвычайно сильных болях в области сердца и утверждают, что боли умеренно выражены, однако в действительности это бывает редко.

Локализация и иррадиация боли

В типичных случаях у большинства больных боль локализуется в загрудинной области, однако довольно часто захватывает прекардиальную зону (слева от края грудины) или даже всю переднюю поверхность грудной клетки. Иногда боль ощущается одновременно и за грудиной и справа от края грудины. В некоторых случаях боль локализуется в подложечной области, чаще это наблюдается при ИМ нижней или нижнебоковой стенки левого желудочка. Боль в загрудинной области и **прекардиальной** зоне наиболее характерна для ИМ передней стенки или **переднеперегородочной** области левого желудочка.

Как правило, боль при ИМ **иррадиирует** в левую руку, левую кисть, иногда в обе кисти, иногда появляется ощущение сильной сжимающей боли в области запястий (симптом «браслетов», «**наручников**»). Часто наблюдается иррадиация боли в левое плечо, левую лопатку, межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, ухо, глотку. В редких случаях боль иррадиирует только в правую руку, правое плечо, правую лопатку, исключительно редко бывает иррадиация в левую ногу и даже яичко. Следует помнить, что возможны такие клинические ситуации, когда боль воспринимается больным не в типичной зоне (за грудиной, в прекардиальной области), а преимущественно в месте иррадиации, что, конечно, создает большие диагностические трудности (см. раздел «Атипичные формы ИМ»).

Волнообразный характер боли

Для ИМ очень характерна волнообразность боли. Появившаяся боль в области сердца постепенно нарастает, становится все более интенсивной, достигает плато (и на этом уровне может казаться даже невыносимой), затем интенсивность боли несколько снижается, у больного появляется надежда на то, что боль, наконец, исчезнет, однако вскоре она вновь становится очень сильной, иногда даже еще

более сильной, чем была раньше. Такая волнообразная боль, то усиливаясь, то ослабевая, может продолжаться несколько часов. Однако у некоторых больных волнообразность боли отсутствует, она может быть длительной и одинаково интенсивной на протяжении всего болевого приступа.

Купирование боли

В отличие от стабильной стенокардии, боль при ИМ не купируется приемом под язык нитроглицерина или изосорбида динитрата, применением спрея (аэрозоля) нитроглицерина. Иногда больные неоднократно возобновляют прием вышеуказанных препаратов нитратов, но безуспешно, болевой приступ продолжается. Обычные анальгетики (аналгин, баралгин и другие) также неэффективны, а если эффект и наблюдается, то непродолжительный и неполный. Боли купируются наркотическими анальгетиками (введение морфина внутривенно), использованием нейролептаналгезии, наркоза закисью азота.

Продолжительность боли

Характерной особенностью ИМ является длительность болевого синдрома. Боль всегда продолжается несколько десятков минут (всегда больше 20–30 мин), иногда несколько часов, у некоторых больных даже 1–2 суток (обычно при продолжающемся расширении зоны некроза).

Эмоциональная окраска боли и поведение больного

Во время болевого приступа больные испытывают чувство страха смерти, обреченности, тоски, бывают беспокойны, возбуждены. Больные мечутся, катаются по полу от боли, иногда выбегают на улицу, в зимнюю пору падают на снег (пытаются унять ощущение жара в груди), льют холодную воду на грудь, кричат, стонут. Некоторые больные в фазе возбуждения могут даже приняться за какую-либо физическую работу, не осознавая тяжести своего состояния (один из наших пациентов во время сильного ангинозного приступа выбежал во двор и колот дрова). Мы наблюдали также больных, которые находились во время приступа сильной боли в очень возбужденном, беспокойном состоянии, сопровождавшемся галлюцинациями.

Некоторые больные в острейшем периоде ведут себя сравнительно спокойно, укладываются в постель (обычно это бывает при менее интенсивном болевом синдроме). Однако далее, по мере нарастания интенсивности боли, больной пытается изменить положение в постели, садится, начинает беспокойно ходить по комнате, открывает форточку, балконную дверь (в связи с ощущением нехватки воздуха).

Хотя болевой синдром является важнейшим клиническим признаком острейшего периода ИМ, в некоторых случаях боль в области сердца может быть неинтенсивной и даже отсутствовать совсем. У таких больных развиваются атипичные формы ИМ, и на первый план в клинической картине выступают другие проявления (например, аритмии сердца, одышка и др.) (см. раздел «Атипичные формы ИМ»).

В острейшем периоде ИМ больные, кроме жалоб на боли в области сердца, могут предъявлять жалобы на перебои и ощущение замирания в области сердца, сердцебиения, общую слабость, потливость («прошибает холодным потом»), одышку (или ощущение нехватки воздуха), выраженную слабость в ногах («ватные ноги»). У некоторых больных могут быть кратковременные головокружения, иногда тошнота и даже рвота (особенно при ИМ задней стенки левого желудочка), что обусловлено активацией вагусного рефлекса или стимуляцией рецепторов левого желудочка (рефлекс Бецольда-Яриша).

Данные объективного исследования

При осмотре больного обращают на себя внимание бледность, нередко повышенная влажность кожи, цианоз губ, носа, ушей, подногтевых пространств. Может наблюдаться небольшое увеличение частоты дыханий.

При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляются следующие изменения. При пальпации области сердца у больных с обширным трансмуральным ИМ часто обнаруживается пресистолическая пульсация, синхронная с прослушивающимся 4-м тоном, обусловленным сокращением левого предсердия. Появление пресистолической пульсации и 4-го предсердного тона отражает снижение податливости (растяжимости) ишемизированного миокарда левого желудочка. При наличии систолической дисфункции миокарда левого желудочка может пальпироваться пульсация в области верхушки сердца в ранней фазе диастолы, соответствующая по времени 3-му тону. При развитии дискинезии передних или боковых отделов левого желудочка может определяться систолическая пульсация в 3-м, 4-м, 5-м межреберьях слева от грудины. Пульсация в области верхушки сердца и прекордиальной области может быть выражена особенно заметно у больных, длительное время страдающих артериальной гипертензией и имеющих гипертрофию миокарда левого желудочка, или уже ранее перенесших ИМ. У большинства больных наблюдается учащение пульса до 90–100 в минуту (при отсутствии признаков сердечной недостаточности), однако в начале болевого приступа может отмечаться непродолжительная брадикардия. Частота пульса при неосложненном ИМ нормальная, но пульс бывает иногда аритмичным, главным образом, за счет появления экстрасистол. Некоторые кардиологи считают редкую экстрасистолию настолько характерной для ИМ, что предлагают не рассматривать ее как осложнение. Однако более правильно считать экстрасистолию осложнением ИМ.

Артериальное давление может незначительно повыситься за счет гиперкатехоламинемии, страха и в связи с болями, но затем нормализуется. Однако при обширном ИМ часто наблюдается снижение артериального давления, преимущественно систолического. В последующем при благоприятном течении ИМ артериальное давление полное-

тью нормализуется (через 2–3 недели). При повторных инфарктах миокарда артериальная **гипотензия** встречается чаще.

Границы сердца при неосложненном ИМ чаще всего нормальные, иногда перкуссия выявляет небольшое увеличение левой границы сердца. В связи с атеросклерозом аорты обнаруживается расширение сосудистой тупости во II межреберье. Резкое расширение границ сердца при ИМ может быть обусловлено развитием осложнений — аневризмы левого желудочка, разрыва межжелудочковой перегородки, острой митральной недостаточности в связи с разрывом **сосочковых** мышц, **экссудативного** перикардита. Увеличение размеров сердца может быть связано также с обширным некрозом миокарда.

При **аускультации** сердца у больных неосложненным, но обширным ИМ определяется приглушенность I тона и негромкий систолический шум на верхушке сердца, обусловленный дисфункцией сосочковых мышц. Обширный **трансмуральный** ИМ в редких случаях может сопровождаться ритмом галопа (**протодиастолического** или **пресистолического**) даже при отсутствии сердечной недостаточности. **Протодиастолический** ритм галопа в этом случае обусловлен появлением патологического третьего тона в связи с дисфункцией миокарда левого желудочка, не достигающей степени выраженной сердечной недостаточности.

Летальность больных ИМ, у которых определяется III тон в острой фазе заболевания, выше по сравнению с пациентами, у которых III тон не выслушивается.

У некоторых больных ИМ может выслушиваться IV тон (обычно в промежутке между краем грудины и верхушкой сердца). IV тон обычно отражает снижение податливости (растяжения) миокарда левого желудочка, повышение в нем **конечнодиастолического** давления и, следовательно, затруднение опорожнения левого предсердия (при этом выраженных клинических проявлений систолической дисфункции левого желудочка обычно нет). Появление IV тона может быть также обусловлено нарушением атриовентрикулярной проводимости.

Иногда может выслушиваться систолическое «кошачье мурлыканье» (**транзиторное** или даже **постоянное**), обусловленное митральной регургитацией в связи с дисфункцией сосочковых мышц или дилатацией левого желудочка. Внезапно возникающее грубое «кошачье мурлыканье», которое не только выслушивается, но и воспринимается пальпаторно по левому краю грудины, может быть связано с разрывом межжелудочковой перегородки. «Кошачье мурлыканье» в области мечевидного отростка может быть обусловлено **трикуспидальной** регургитацией и наблюдается при инфаркте правого желудочка и поражении сосочковых мышц правого желудочка.

Физикальное исследование остальных органов и систем не выявляет при неосложненном ИМ каких-либо значительных изменений.

ЭКГ-изменения в острейшем периоде ИМ изложены далее в разделе «ЭКГ при инфаркте миокарда».

Острый период

В течение острого периода окончательно формируется очаг некроза, и в нем происходит миомаляция. Он продолжается от 2 до 10–14 дней (по данным Е. И. Чазова (1997) — до 7–10 дней).

В остром периоде, как правило, исчезает боль. Сохранение боли обычно связано с расширением зоны некроза при прогрессирующем ИМ, увеличением перинифарктной ишемической зоны или присоединением фибринозного перикардита.

При исследовании сердечно-сосудистой системы определяется учащенный пульс, сохраняется тенденция к снижению артериального давления, тоны сердца приглушены, прослушивается негромкий систолический шум на верхушке, могут определяться те же аускультативные феномены, которые имели место в острейшем периоде.

При обширном переднем трансмуральном ИМ прослушивается шум трения перикарда в зоне абсолютной тупости сердца. Шум обусловлен развитием фибринозного перикардита (*pericarditis episteno-cardiaca*), появляется обычно в первые 2–3 суток и исчезает через 2–4 дня (нередко раньше). Кратковременный шум трения перикарда нецелесообразно рассматривать как осложнение ИМ, а стоит считать симптомом трансмурального ИМ передней стенки левого желудочка.

Острый период ИМ является наиболее опасным в отношении развития тяжелых осложнений. Они изложены в разделе «Осложнения острого ИМ».

Резорбционно-некротический синдром

Резорбционно-некротический синдром является одним из основных проявлений острого периода ИМ. Он обусловлен резорбцией некротических масс и развитием асептического воспаления в зоне некроза.

Важнейшие признаки резорбционно-некротического синдрома:

- Повышение температуры тела.
- Лейкоцитоз.
- Увеличение CO_2 .
- Появление «биохимических признаков воспаления».
- Появление в крови биохимических маркеров гибели кардиомиоцитов.

Повышение температуры тела

Подъем температуры тела обычно отмечается на 2-й, реже — 3-й день, она достигает величины 37.1–37.9° (субфебрильная температура), иногда превышает 38 °С. Длительность повышения температуры тела около 3–7 дней, при обширном трансмуральном ИМ лихорадка может продолжаться до 10 дней. Более продолжительный субфебрилитет может свидетельствовать о развитии осложнений — тромбэндокардита, пневмонии, перикардита или о затяжном течении ИМ. Величина температуры тела и длительность ее повышения в определенной мере зависят от обширности некроза и возраста больных. При распространен-

ном ИМ и более молодом возрасте повышение температуры тела более значительное и продолжительное, чем при мелкоочаговом инфаркте и у лиц пожилого возраста. При осложнении ИМ кардиогенным шоком температура тела может оказаться даже сниженной.

Лейкоцитоз

Повышение количества лейкоцитов в крови при ИМ обусловлено развитием асептического воспаления в зоне некроза и повышением глюкокортикоидной функции надпочечников. Лейкоцитоз развивается уже через 3–4 ч (иногда позже), достигает максимума на 2–4-й день и сохраняется около 3–7 дней. Более длительное сохранение лейкоцитоза свидетельствует о затяжном течении инфаркта, появлении новых очагов некроза, развитии осложнений (в частности, тромбэндокардита), присоединении пневмонии. Обычно количество лейкоцитов повышается до $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$, при распространенном и трансмуральном инфаркте — до $15 \times 10^9/\text{л}$ и даже выше. Лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$ обычно является неблагоприятным прогностическим фактором. Лейкоцитоз сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В первые дни болезни можно отметить полное исчезновение из крови эозинофилов, в дальнейшем по мере улучшения состояния больного, количество эозинофилов в крови нормализуется.

Увеличение СОЭ

Как известно, основным фактором, определяющим увеличение СОЭ, является белковый состав крови. Увеличение в крови количества белковых молекул снижает отрицательный заряд, способствующий отталкиванию эритроцитов и поддержанию их во взвешенном состоянии. Наибольшее влияние на увеличение СОЭ оказывают фибриноген, иммуноглобулины, гаптоглобин. При ИМ в крови увеличивается содержание α_2 -глобулинов, фибриногена, что приводит к увеличению СОЭ.

Увеличение СОЭ отмечается со 2–3 дня, достигает максимума между 8–12 днем, затем постепенно снижается, и через 3–4 недели СОЭ нормализуется. Более длительное увеличение СОЭ может свидетельствовать о наличии осложнений ИМ или о присоединении инфекционно-воспалительных процессов различной локализации (например, пневмонии), появлении новых очагов некроза в миокарде.

Характерным при ИМ считается феномен «ножниц» между лейкоцитозом и СОЭ: в конце 1-й — начале 2-й недели лейкоцитоз начинает снижаться, а СОЭ возрастает.

Появление «биохимических признаков воспаления»

При ИМ в крови возрастает уровень неспецифических показателей некроза и асептического воспаления, получивших образное название «биохимических маркеров воспаления». Речь идет о повышении содержания в крови фибриногена, серомукоида, гаптоглобина,

силовых кислот, α_2 -глобулина, γ -глобулина, появлении С-реактивного протеина. Изменение уровня этих веществ в крови имеет сходство с динамикой СОЭ.

Появление в крови биохимических маркеров гибели кардиомиоцитов

При ИМ из кардиомиоцитов выходят различные ферменты, белковые молекулы — компоненты мышечных волокон. Они поступают в межклеточную жидкость, оттекают от сердца по лимфатическим путям и далее поступают в кровь, являясь, таким образом, маркерами некроза миокарда. К маркерам гибели кардиомиоцитов относятся ферменты аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, гликогенфосфорилаза, а также миоглобин, миозин, кардиотропонины Т и I. Указанные вещества поступают в кровь при некрозе не только миокарда, но и скелетной мускулатуры. Однако кардиоспецифичными (то есть характерными для поражения только кардиомиоцитов, но не миоцитов скелетной мускулатуры) признаками являются каталитическая концентрация изоферментов креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы-1 (ЛДГ-1), иммунохимическое определение КФК-МВ-mass, гликогенфосфорилазы-BB (ГФ-BB), изоформ изофермента КФК-МВ и кардиотропонинов Т и I.

От момента гибели кардиомиоцитов до появления маркеров в крови проходит определенный период, характерный для каждого маркера. Длительность этого периода зависит от величины белковых молекул-маркеров, обширности и продолжительности некроза миокарда. Вначале повышается концентрация в крови миоглобина, ГФ-BB, тропонина Т, далее — креатинфосфокиназы, ее изофермента КФК-МВ, аспартатаминотрансферазы; позже увеличивается уровень в крови ЛДГ и ее изофермента ЛДГ-1.

Второй характерной особенностью маркеров гибели кардиомиоцитов является характерная для каждого маркера динамика повышения и снижения его концентрации. Объясняется это тем, что миокард постоянно сокращается, что приводит к быстрой элиминации белков-маркеров из участка некроза, а затем и к полному вымыванию этих белков в кровь.

В настоящее время огромное значение в диагностике ИМ придается определению содержания в крови тропонинов Т и I.

Определение содержания в крови тропонинов Т и I

Тропонин — белок, входящий в состав миофибрилл, открыт Эбаси в 1963 г., участвует в процессе сокращения мышц. В состав тропонина входят три субъединицы тропонин Т, тропонин I, тропонин С, каждый из которых выполняет в миоците свою специфическую функцию:

- тропонин Т (молекулярная масса 37кДа) связывает тропомиозин (Tropomyosin) и образует комплекс нативный тропомиозин;

- тропонин I (молекулярная масса 24 кДа) ингибирует (Inhibition) АТФ-азную активность миозина и актин-миозиновое взаимодействие;
- тропонин C (молекулярная масса 18 кДа) обладает сродством к ионам Ca^{++} и связывает кальций (Calcium).

Тропонин C содержится в миокарде и поперечно-полосатой скелетной мускулатуре, поэтому его определение в качестве маркера ИМ не применяется. Для диагностики ИМ применяют определение в крови тропонинов T и I. Чрезвычайно важно, что тропонины T и I содержатся в миокарде в изоформах, структура молекул которых имеет отличия от молекул этих белков в скелетных и гладких мышцах. Это позволило создать моноклональные антитела, с помощью которых можно определить содержание только кардиальных тропонинов T и I (сТнТ и сТнI). Определение содержания в крови сТнТ и сТнI является высокоспецифичным тестом для выявления некроза миокарда.

Кардиальный тропонин T (сТнТ)

Около 93% тропонина T содержится в миофибриллах миоцита и около 7% — в цитозоле.

Содержание тропонина T в крови здоровых людей — 0–0.1 нг/мл

При ИМ наблюдается характерная кинетика тропонина T:

- повышение содержания в крови тропонина T отмечается через 3–4 ч от начала болевого приступа;
- пик концентрации тропонина T в крови наблюдается через 12–72 ч;
- в течение 5–7 дней после достижения максимума концентрации сохраняется «плато» величины тропонина T в крови с последующим постепенным снижением его концентрации;
- повышенное содержание тропонина T в крови сохраняется 10–15 дней (по некоторым данным, 20 дней).

Специфичность методов определения тропонина T при ИМ составляет 90–100% и превосходит специфичность КФК, ЛДГ, миоглобина. По сравнению с кардиоспецифичным изоэнзимом КФК-МВ, содержание тропонина T в крови повышается в значительно большей степени. Кроме того, исследование содержания тропонина T в крови позволяет диагностировать ИМ через 2–3 дня и даже 8–10 дней после ангинозного приступа (к этому времени активность КФК-МВ уже нормализуется).

Чувствительность методов определения тропонина T в крови при ИМ составляет, по данным Maig и соавт. (1991), в первые 2 ч от начала ангинозного приступа около 30–33%, через 4 ч — 50%, после 10 ч — 100%, к концу 7 дня — около 84%.

Концентрация тропонина T в крови прямо пропорциональна размерам очага некроза и достигает наибольших величин при обширном трансмуральном ИМ.

Определение концентрации тропонина Т в крови позволяет также судить об эффективности тромболитической терапии при ИМ. Для этого Katus и соавт. (1989) предложили определять соотношение:

$$K = K14/K32,$$

где K14 — концентрация тропонина Т в крови через 14 ч после начала ангинозного приступа, K32 — концентрация тропонина Т в крови через 32 ч.

Если величина $K > 1$, тромболитическая терапия эффективна, если величина $K < 1$, тромболитическая терапия неэффективна.

Эти же авторы разработали график, позволяющий определить срок наступления реперфузии после тромболитической терапии по величине коэффициента К.

Уровень тропонина Т в крови повышается в следующих ситуациях:

- острый ИМ (тропонин Т — ранний и надежный маркер);
- подострый период ИМ;
- нестабильная стенокардия (у 30–40% больных при III В классе по классификации Braunwald, причем повышение концентрации невелико — см. гл. «Острый коронарный синдром. Нестабильная стенокардия», при этом уровни КФК и КФК-МВ остаются нормальными);
- некоронарогенные заболевания миокарда (миокардит, кардиомиопатия, травма сердца), при этом нет характерной динамики содержания тропонина Т в крови, в отличие от ИМ;
- острая алкогольная интоксикация (при хронической алкогольной интоксикации содержание тропонина Т в крови нормальное);
- хроническая почечная недостаточность.

Кардиальный тропонин I (сТnI)

Кардиальный тропонин I после высвобождения из кардиомиоцита циркулирует в крови в комплексе с тропонином Т или С. По данным Lavigne и соавт. (1996), Katrukha и соавт. (1997), существуют три различных комплекса тропонина I—II, IC, ICT. Тропонин I может находиться также в окисленном или фосфорилированном состоянии.

Содержание тропонина I в крови здоровых людей составляет 0–0,5 нг/мл

Тропонин I считается высокоспецифичным маркером некроза миокарда.

При ИМ отмечается следующая характерная кинетика тропонина I:

- повышение содержания тропонина I в крови наступает через 4–6 ч после ангинозного приступа у 50% больных (по некоторым данным, через 3–4 ч);
- максимальное повышение уровня тропонина I в крови наступает через 24 ч (ко 2-му дню);
- содержание тропонина I в крови остается повышенным в течение 5–10 дней (по некоторым данным, в течение 6–8 дней).

В отличие от тропонина Т, содержание в крови тропонина I не увеличивается при хронической почечной недостаточности, массив-

ных поражениях и повреждениях мышц (тропонин Т экспрессируется в скелетных мышцах плода, при регенерации скелетных мышц, у больных с дерматомиозитом; тропонин I никогда не экспрессируется в скелетных мышцах).

Исследование содержания тропонинов Т и I у больных инфарктом миокарда необходимо производить в следующие сроки:

- при поступлении в стационар;
- через 4 ч;
- через 8 ч;
- ежедневно в течение последующих 8–12 дней для контроля за эффективностью лечения (в частности, тромболитической терапии) и определения прогноза.

Определение содержания в крови миоглобина

Миоглобин — гемсодержащий хромопротеид, представляющий собой легкую цепь миозина с молекулярной массой 17.6 кДа. Миоглобин транспортирует кислород в скелетной мускулатуре и миокарде, он идентичен в миоцитах скелетных мышц и кардиомиоцитах. Миоглобин постоянно присутствует в плазме крови в связанном с белками состоянии.

Содержание миоглобина в крови в норме составляет у мужчин 22–66 мкг/л, у женщин — 21–49 мкг/л или 50–85 нг/мл

При повреждении миокарда или скелетной мускулатуры миоглобин поступает в кровь и затем выделяется с мочой.

Кинетика миоглобина при ИМ следующая:

- повышение содержания миоглобина в крови начинается через 2–3 ч;
- максимальный уровень миоглобина в крови наблюдается через 6–10 ч от начала развития ИМ;
- длительность повышения содержания миоглобина в крови составляет 24–32 ч (1–1.5 суток; по некоторым данным, до 2–3 суток).

Чувствительность миоглобинового теста колеблется от 50 до 100%. По данным В. Н. Титова и соавт. (1991), повышение уровня миоглобина ко 2-му часу от начала ангинозного приступа выявляется в 50% случаев, к 3-му часу — в 92%, к 5-му часу — в 100% случаев. Специфичность определения высокого уровня миоглобина в крови при ИМ составляет 77–95% в первые 6 ч.

Уровень миоглобина в крови может повышаться при ИМ в 10–20 раз.

Миоглобин является меньшей молекулой по сравнению с кардиоспецифическими ферментами, и это позволяет ему поступать из миокарда непосредственно в кровь, в то время как ферменты оттекают из миокарда вначале по лимфатическим путям. Этим объясняется тот факт, что увеличение уровня миоглобина в крови можно констатировать уже через 3–4 ч после ангинозного приступа.

Молекула миоглобина свободно проходит через гломерулярный барьер, быстро поступает в мочу и экскретируется с ней. Быстрое повышение миоглобина в крови и быстрое его выведение с мочой, быстрая нормализация уровня миоглобина в крови позволяют диагностировать повторные ИМ, развивающиеся через несколько часов после первого некроза.

При развитии осложнений ИМ (сердечная недостаточность, кардиогенный шок) уровень миоглобина в крови остается высоким продолжительное время (более 2–3 суток), что объясняется снижением сократительной способности миокарда, падением артериального давления, снижением или даже прекращением клубочковой фильтрации, вследствие чего миоглобин не поступает в мочу и долго циркулирует в крови.

Повторное повышение уровня миоглобина в крови на фоне уже наступающей нормализации может указывать на расширение зоны некроза или образование новых некротических очагов.

У пациентов с достоверным диагнозом ИМ с подъемом интервала ST при длительности существования симптоматики менее 6 ч высокий уровень миоглобина в крови ассоциируется с увеличенным риском смертности (De Lemos и соавт., 2001).

Установлено, что степень повышения содержания в крови миоглобина находится в прямой зависимости от площади некротизированного миокарда.

Наиболее целесообразно определять миоглобин в крови в первые сутки после ангинозного приступа. Повышение уровня миоглобина в крови на ранних этапах ИМ предшествует повышению в крови уровня креатинфосфокиназы.

При оценке уровня миоглобина в крови как маркера ИМ необходимо учитывать, что миоглобинемия может также наблюдаться при следующих патологических состояниях:

- термические ожоги;
- тяжелый электрошок;
- любое повреждение скелетных мышц (дерматомиозит и другие формы миозитов, мышечные дегенеративные заболевания);
- артериальные окклюзии с ишемией регионарной мускулатуры;
- обширные травмы мышц, особенно с кровоизлияниями в них;
- синдром длительного раздавливания тканей;
- вторичная токсическая миоглобинурия (болезнь Хаффа).

Определение содержания β крови легких и тяжелых цепей миозина

В миофибриллах содержатся белки миозин, актин, актомиозин, тропомиозин, тропонин, α - и β -актинин. Все перечисленные белки связаны с сократительной функцией мышц.

Главным белком миофибрилл является миозин, составляющий 50–55% сухой массы миофибрилл. Миозин обладает АТФ-азной активностью, т.е. способен катализировать расщепление АТФ на АДФ и H_3PO_4 . В ходе этой реакции химическая энергия АТФ превращается в меха-

ническую энергию сокращающейся мышцы. Молекула миозина имеет в своем составе несколько субъединиц: две тяжелые полипептидные цепи с молекулярной массой 205–210 кДа и несколько коротких легких цепей с молекулярной массой около 20 кДа.

Установлено, что при ИМ происходит повышение уровня в крови легких цепей миозина через 4–12 ч после ангинозного приступа. Повышенный уровень сохраняется в течение 8–14 дней.

Достоверным маркером деструкции **кардиомиоцитов** является увеличение содержания в крови тяжелых цепей миозина, которое регистрируется через 1–3 дня после начала ангинозного приступа и сохраняется в течение 10–14 дней.

Однако большого распространения определение легких и тяжелых цепей миозина в крови **больных ИМ** для диагностики этого заболевания не получило в связи с недостаточной специфичностью теста.

Определение активности общей креатинфосфокиназы в сыворотке крови

Креатинфосфокиназа (КФК) катализирует обратимое фосфорилирование креатина с участием АДФ. Наибольшее количество КФК содержится в сердечной мышце, скелетной мускулатуре, менее богаты этим ферментом головной мозг, щитовидная железа, матка, легкие.

Известны три изофермента КФК: КФК-ММ (мышечный), КФК-МВ (сердечный) и КФК-ВВ (мозговой). В этом разделе обсуждается диагностическое значение определения в крови активности общей креатинфосфокиназы.

Содержание в сыворотке крови общей креатинфосфокиназы в норме составляет 10–195 МЕ/л

Кинетика общей КФК при ИМ выглядит следующим образом:

- начало повышения содержания в сыворотке крови — через 3–4 ч (по некоторым данным, 4–8 ч) от начала инфаркта;
- максимум повышения содержания КФК в сыворотке крови наступает через 24–36 ч;
- содержание креатинфосфокиназы в крови нормализуется на 3–6-е сутки.

Увеличение активности КФК в сыворотке крови наблюдается у 95–99% больных ИМ, специфичность теста достигает 80–98%.

Поступление КФК из миокарда в кровь при ИМ происходит гораздо быстрее по сравнению с другими ферментами. Активность общей КФК при ИМ может превышать нормальную в 5–20 раз.

Диагностическое значение определения активности общей КФК достаточно велико, так как высокий уровень этого фермента (> 200 МЕ/л) позволяет:

- более уверенно диагностировать как острый, так и повторный ИМ (уже через 3–4 ч от начала болевого приступа), особенно при динамическом исследовании уровня фермента в крови; *рекомендуется исследовать КФК в сыворотке крови в первые сутки каждые*

4 ч, на вторые сутки — через 6—8 ч, в последующем интервалы между определениями увеличиваются;

- определить прекращение процесса некротизации миокарда или продолжающееся распространение некроза, для чего проводится серийное изучение активности КФК в крови через равные промежутки времени, и определяется коэффициент скорости изменения активности (Кт) фермента по формуле, предложенной А. И. Грицкоком и соавт. (1989):

$$K_t = \frac{E_n - E_1}{E_1(t_n - t_1)}$$

где E_1 — исходная активность фермента,

E — активность фермента в динамике,

t_n — исходное время,

t_1 — время исследования активности КФК в динамике

Если значение $K_t > 0.036 \text{ ч}^{-1}$, это свидетельствует о продолжающейся некротизации миокарда;

- определить размеры очага некроза, для чего анализируется серия проб крови на содержание КФК, определяется скорость выхода фермента в кровь и исчезновение из крови, и затем определяется величина некроза миокарда, при этом учитывается, что 1 г-экв КФК выходит из 1 г некротизированного миокарда.

К сожалению, повышение общей КФК в крови не является строго специфичным тестом для ИМ, так как высокие уровни этого фермента в крови наблюдаются и при других заболеваниях миокарда и скелетной мускулатуры.

Высокой активностью общей КФК в крови сопровождаются следующие заболевания и состояния:

- миокардиты (особенно диффузные), миокардиодистрофии, кардиомиопатии; обычно при этих заболеваниях гиперферментемия сохраняется на протяжении всего периода активности заболевания и, как правило, степень повышения КФК остается почти постоянной;
- травматические повреждения скелетной мускулатуры;
- прогрессирующая мышечная дистрофия (степень повышения содержания общей КФК в крови при этом заболевании очень велика — в 50 раз и более по сравнению с нормой);
- психические заболевания (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз);
- дерматомиозит;
- оперативные вмешательства;
- гипотиреоз;
- прием алкоголя;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- интоксикация психотропными препаратами;
- рабдомиолиз под влиянием героина, амфетаминов;
- пролежни;
- внутримышечные инъекции (степень повышения КФК невелика);

- трихинеллез;
- судорожные состояния (эпилепсия и судороги различного другого генеза);
- ожоги и электротравма;
- электролитные нарушения (**гипокалиемия, гипофосфатемия**);
- генетические нарушения обмена **липидов** и гликогена (**липидозы, гликогенозы**);
- сахарный диабет;
- интенсивные физические упражнения.

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику повышенного содержания КФК в крови при повреждениях скелетной мускулатуры и ИМ.

Для этого целесообразно определить соотношение:

$$\frac{\text{активность КФК в крови}}{\text{активность АсАТ в крови}}$$

При ИМ это отношение меньше 10, при повреждениях скелетной мускулатуры больше 10.

Определение в сыворотке крови МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ)

Как указывалось выше, существуют три изоформы (изофермента) креатинфосфокиназы: КФК-ММ, КФК-МВ, КФК-ВВ.

КФК-ВВ-изоэнзим содержится в головном мозге и почках, скелетная мускулатура содержит преимущественно ММ-изоэнзим и около 1–3% МВ-изоэнзима. *Миокард содержит оба изоэнзима: КФК-МВ (около 40% общей активности) и КФК-ММ (около 60% общей активности).*

КФК-МВ — является димером и состоит из двух субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). Изофермент КФК-МВ считается высоко специфичным для миокарда, однако в связи с тем, что от 1 до 3% этого изофермента содержится в скелетной мускулатуре, его нельзя считать абсолютно кардиоспецифичным. И тем не менее, повышение содержания в крови КФК-МВ при ИМ считается высокоспецифичным.

Содержание в сыворотке крови КФК-МВ в норме составляет 0–24 МЕ/л или < 6% общей активности КФК

При ИМ содержание КФК-МВ в крови превышает 6% общей КФК и обычно колеблется в пределах от 6 до 25%. При неосложненном течении ИМ увеличение уровня КФК-МВ наблюдается через 4–8 ч после ангинозного приступа, максимум увеличения наступает через 12–24 ч, возвращение к нормальным величинам происходит через 48–72 ч. При расширении зоны некроза миокарда продолжительность увеличения уровня КФК-МВ значительно большая. Величина повышения содержания КФК-МВ в крови находится в прямой зависимости от величины инфаркта.

Как правило, при ИМ повышение КФК-МВ в крови сопровождается повышением уровня общей КФК. Однако у 3% больных даже без ИМ возможно значительное повышение уровня фракции КФК-МВ

(> 25%) при нормальном содержании общей КФК. Такие изменения наблюдаются у пациентов, имеющих атипичные изоферменты КФК, получившие название макро-КФК. Известны 2 типа макро-КФК. I тип макро-КФК образуется при соединении КФК-МВ с иммуноглобулинами IgG и IgA и может встречаться у совершенно здоровых пожилых женщин. II тип макро-КФК возникает в результате агрегации олигомеров митохондриальной креатинфосфокиназы и наблюдается при злокачественных заболеваниях, циррозе печени, тяжелой сердечной недостаточности.

Очень высокое содержание в крови КФК-МВ и отсутствие повышения (при динамическом наблюдении имеется постоянное повышение до улучшения состояния больного) могут указывать на наличие в крови макро-КФК.

Известно, что в небольших количествах изоэнзим КФК-МВ содержится в тонкой кишке, языке, диафрагме, матке, предстательной железе, скелетной мускулатуре. При интенсивных физических нагрузках, например, при беге на длинные дистанции, может повышаться содержание в крови как общей КФК, так и изоэнзима КФК-МВ.

Несмотря на то, что малые количества КФК-МВ содержатся не только в сердце, но и в других тканях (см. выше), высокий уровень КФК-МВ в крови является следствием ИМ, если исключаются травмы или хирургические вмешательства на указанных выше органах. Следует также помнить о том, что повышение содержания в крови КФК-МВ может наблюдаться при катетеризации сердца, тяжелых диффузных миокардитах, операциях на сердце.

В настоящее время стали применять двухсайтовый иммуноэнзимометрический метод, позволяющий определять концентрацию (массу) в крови изофермента КФК-МВ mass. Метод определения содержания в крови КФК-МВ mass основан на связывании одних антител с М-субъединицей, других — с В-субъединицей КФК-МВ. Оказалось, что метод определения КФК-МВ mass имеет значительно более высокую чувствительность и специфичность. Так, например, чувствительность определения концентрации КФК-МВ mass для диагностики ИМ в первые 4 ч составляет около 50%, специфичность 94%, в то время как соответствующие показатели для активности КФК-МВ равняются 16% и 87% соответственно. Кроме того, степень увеличения концентрации КФК-МВ mass в крови при ИМ значительно более высокая по сравнению с активностью КФК-МВ. Увеличение содержания в крови КФК-МВ mass отмечается через 3–4 ч от начала ИМ, максимум увеличения наблюдается через 12–14 ч, длительность повышения составляет 3–4 дня.

Иногда повышения активности КФК и КФК-МВ не наблюдается даже при несомненном диагнозе ИМ по данным ЭКГ. Это может быть в ситуации, когда ИМ развивается на фоне почечной недостаточности и накопления уремических токсинов, на фоне цирроза печени и резком снижении ее функциональной способности, при сепсисе, метаболическом ацидозе.

Определение содержания в крови изоформ изоэнзимов КФК-МВ и КФК-ММ

В настоящее время идентифицированы изоформы изоэнзимов КФК-МВ и КФК-ММ. Эти изоформы (подтипы) изоэнзимов образуются в циркуляции, при этом фермент карбоксипептидаза отщепляет лизиновые остатки от карбоксильных окончаний миокардиальной формы ферментов КФК-ММЗ и КФК-МВ2, вследствие чего образуются изоформы с различной электрофоретической подвижностью — КФК-ММ2, КФК-ММ1 и КФК-МВ1. Эти изоформы появляются в крови уже через 1 ч после развития ИМ.

Для ИМ характерно содержание КФК-МВ2-изоформы больше 1 Е/л и соотношение КФК-МВ2/КФК-МВ1 больше 2.5. Чувствительность этих показателей при ИМ составляет 46.4% через 4 ч от начала инфаркта и 91.5% через 6 ч от начала ИМ (Zimmermann и соавт., 1999), а специфичность определения изоформ МВ креатинфосфокиназы в первые 6 ч достигает 94–100%.

Определение активности в крови общей лактатдегидрогеназы и изоформы ЛДГ-1

Фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ) широко распространен в различных органах и тканях, но наибольшая активность ЛДГ определяется в почках, миокарде, печени и скелетной мускулатуре. Известны 5 изоферментов ЛДГ, и каждая ткань содержит свой спектр изоферментов ЛДГ. В сыворотке крови здорового человека присутствуют все 5 изоферментов в следующем соотношении. ЛДГ1 — 15–25% общей активности ЛДГ; ЛДГ2 — 30–40%; ЛДГ3 — 20–25%; ЛДГ4 — 10–15%; ЛДГ5 — 5–15% (Ф. И. Комаров и соавт., 1981).

В миокарде, головном мозге и почках преобладают ЛДГ1 и ЛДГ2, в печени, скелетных мышцах — ЛДГ4 и ЛДГ5.

Повышение активности общей ЛДГ при ИМ отмечается через 8–10 ч после начала ИМ, максимальное повышение — через 2–3 суток, продолжительность увеличения уровня общей ЛДГ — 10–12 дней. Увеличение уровня общей ЛДГ в крови при ИМ происходит преимущественно за счет значительного повышения ЛДП и ЛДГ2. К сожалению, повышенный уровень в крови общей ЛДГ не является кардиоспецифичным признаком, а может наблюдаться также при заболеваниях печени, скелетных мышц, ТЭЛА и инфаркте легкого, у беременных, при интенсивных физических нагрузках, первичном и вторичном раке печени, мегалобластной и гемолитической анемиях, при острых и хронических заболеваниях почек.

В связи с отсутствием кардиоспецифичности общей ЛДГ предпочтение следует отдавать определению активности в крови уровня ЛДП, так как миокард богат этим ферментом.

Уровень активности общей ЛДГ в крови в норме — 240–480 МЕ/л (оптический тест)

Активность ЛДП в крови в норме составляет 15–25% общей активности ЛДГ

При ИМ в крови отмечается резкое повышение уровня ЛДГ1 и в меньшей степени — ЛДГ2.

Содержание в крови ЛДГ1 при ИМ начинает повышаться через 8–10 ч от начала ИМ, достигает максимума через 2–3 суток и остается повышенным в течение 10–12 суток (по некоторым данным, 12–14 суток). Учитывая нормализацию уровня в крови ЛДГ1 через 10–14 дней, можно считать, что нормальное содержание в крови ЛДГ1 свидетельствует о завершении периода резорбции некротического очага.

В связи с тем, что ЛДГ1 является цитозольным ферментом, увеличение уровня этого фермента в крови при ИМ начинается позже, чем КФК.

Как указывалось ранее, у больных ИМ одновременно происходит повышение в крови уровня ЛДГ1 и ЛДГ2, но соотношение ЛДГ1/ЛДГ2 всегда больше 1.

Иногда у пожилых людей без клинических признаков ИБС в крови выявляется высокая активность ЛДГ или ЛДГ1, при этом нет каких-либо других заболеваний, которые могли бы вызвать повышение в крови уровня ЛДГ1. Это объясняется тем, что в крови циркулируют формы ЛДГ и ЛДГ1, которые называются макроферментами и состоят из комплекса ЛДГ (ЛДГ1) и антитела класса IgG к нему (ЛДГ(ЛДГ1)+IgG).

Предполагается, что у пациентов с обнаружением макро-ЛДГ(ЛДГ1) в силу каких-то причин (возможно, в связи с каким-либо заболеванием миокарда) происходит выброс в кровь ЛДГ (ЛДГ1), что приводит к формированию комплекса ЛДГ(ЛДГ1)+IgG.

Содержание ЛДГ1 в крови значительно повышается при прогрессирующей мышечной дистрофии (миопатии), но при этом одновременно возрастает активность изоферментов ЛДГ2, ЛДГ3 и снижается ЛДГ4, ЛДГ5. Кроме этого, уровень ЛДГ1 в крови значительно повышается также при воспалительных заболеваниях мышц, например, при дерматомиозите.

Определение содержания в крови гликогенфосфоорилазы ее изоферментов

Гликогенфосфоорилаза (ГФ) является цитозольным ферментом, который регулирует высвобождение глюкозы из гликогена (гликогенолиз). При ИМ гликогенфосфоорилаза высвобождается из кардиомиоцитов и поступает в кровь, что приводит к повышению этого фермента в крови. Однако повышение уровня ГФ в крови может наблюдаться не только при ИМ, но, например, при болезнях печени. Поэтому большее значение имеет определение активности в крови изоферментов ГФ. В настоящее время известны три изофермента ГФ: в печени содержится ГФ-НН; в миоцитах скелетной мускулатуры — ГФ-ММ; в ткани мозга — ГФ-ВВ; в миокарде — ГФ-ВВ и ГФ-ММ. Высокий уровень ГФ-ВВ в крови считается важным признаком некроза миокарда (конечно, при исключении поражения головного мозга). Повышение содержания ГФ-ВВ отмечается уже через 4 ч после начала ИМ, при неосложненном течении инфаркта активность ГФ-ВВ возвращается к норме через 48 ч.

Определение содержания в крови аспаратаминотрансферазы

Аспаратаминотрансфераза (аспарагиновая аминотрансфераза, АСТ) катализирует перенос аминокруппы с аспарагиновой кислоты (аминокислоты) на α -кетоглютаровую кислоту (кетокислоту). АСТ содержится в миокарде, скелетной мускулатуре, печени, почках, легких, поджелудочной железе и других органах и тканях. Следовательно, АСТ не является кардиоспецифичным ферментом. Активность АСТ может повышаться при многих заболеваниях (гепатит, цирроз печени, дерматомиозит, миокардит, кардиомиопатия, ИМ и др.), однако, наиболее значительный уровень АСТ в крови наблюдается при ИМ и тяжелых воспалительных заболеваниях миокарда и кардиомиопатиях. По данным Ф. И. Комарова (1981), повышение активности АСТ при ИМ наблюдается у 93-98% больных.

Содержание в крови АСТ в норме —

О 1–0.45 мкмоль/(ч×мл) или 28–190 нмоль/(с×л)

по методу Рейтмана-Френкеля

При ИМ уровень АСТ в крови повышается через 6–8 ч, максимум повышения наблюдается через 24–36 ч, длительность повышения 5–6 дней, причем в период максимума уровень активности превышает нормальный в 4–20 раз.

Учитывая, что активность АСТ возрастает при других заболеваниях, в частности, при патологии печени, целесообразно одновременно определять активность в крови АСТ и АЛТ (содержание АЛТ в печени значительно большее, чем в миокарде) и рассчитывать коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ), которое в норме составляет 1.33.

При заболеваниях сердца преобладает повышение в крови АСТ по сравнению с АЛТ и коэффициент де Ритиса превышает 1.33; при заболеваниях печени активность в крови АЛТ преобладает над активностью АСТ и коэффициент де Ритиса ниже 1.33.

Как следует из вышеизложенного, существует много маркеров резорбционно-некротического синдрома, определение которых помогает в диагностике ИМ, но все-таки наибольшее значение имеет определение таких маркеров некроза миокарда, как **тропонины**, **креатинфосфокиназа** общая и ее изоэнзим МВ. Определенную роль играет также изучение активности аспарагиновой аминотрансферазы и изоэнзима ЛДГ1.

Следует подчеркнуть, что целесообразно осуществлять комплексный подход к биохимической диагностике при ИМ. Это объясняется тем, что разные тесты имеют разную динамику (время появления в крови, максимально высокой концентрации и возвращения показателя к норме), разную чувствительность и специфичность; кроме того, определение нескольких показателей уменьшает вероятность ошибочной диагностики.

Сводные данные о показателях резорбционно-некротического синдрома при ИМ представлены в табл. 49.

Табл. 49. Показатели резорбционно-некротического синдрома и биохимические маркеры воспаления при ИМ

Показатели	Сроки повышения в крови			Норма
	Начало	Максимум	Длительность	
Тропонин-Т	3–4 ч	12–72 ч	10–15 дней	0–0,1 нг/мл
Тропонин-И	4–6 ч	24 ч	5–10 дней	0–0,5 нг/мл
Миоглобин	2–3 ч	6–10 ч	24–32 ч	50–85 нг/мл
Креатин-фосфокиназа (КФК)	3–8 ч	24–36 ч	3–6 дней	10–195 МЕ/л
КФК-МВ (МВ-фракция)	4–8 ч	12–24 ч	2–3 дня	0–24 МЕ/л (<65% от общей КФК)
Изоформы КФК-МВ	1–4 ч	4–8 ч	12–24 ч	МВ2/МВ1 > 1,5
КФК-МВ mass	3–4 ч	12–14 ч	3–4 дня	0–5 нг/мл
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	8–10 ч	24–72 ч	10–12 дней	0–4 ммоль/ч*л при 37 °С (по Севелу и Товареку), 240–480 МЕ/л (оптический тест)
ЛДГ1 (изоформа 1 ЛДГ)	8–10 ч	48–72 ч	10–14 дней	15–25% от общей ЛДГ ЛДГ1/ЛДГ2 0,45–0,74
Аспартат-аминотрансфераза (АСТ)	6–8 ч	24–36 ч	5–6 дней	0–1–0,45 мкмоль/(ч*мл)
Температура тела	1–2-е сутки	2–3-и сутки	3–7 дней (при обширном трансмуральном инфаркте до 10 дней)	Не выше 37 °С
Лейкоцитоз в периферической крови	3–4 ч	2–3-и сутки	3–7 дней	4–8,0 × 10 ⁹ /л
СОЭ	2–3 день	8–12 день	3–4 недели	Мужчины до 10 мм/ч, Женщины до 15 мм/ч
Серомукоид	1-е сутки		10–14 дней	0–22–0,28 г/л
Сиаловые кислоты	24 ч	5–10 суток	1–2 мес	0–130–0,200 ед
Гаптоглобин	2-е сутки	3-и сутки	1–2 недели	0–28–1,9 г/л
Фибриноген	48 ч	3–5 суток	1–2 недели	2–4 г/л

Данные ЭКГ в остром периоде ИМ представлены далее в разделе «ЭКГ при инфаркте миокарда».

Подострый период

Подострый период характеризуется полным замещением некротических масс грануляционной тканью и соответствует времени формирования соединительнотканного рубца на месте очага некроза. При неосложненном течении ИМ подострый период продолжается от 6 до 8 недель. Надлительность этого периода в определенной степени влияют размер (обширность) зоны некроза, реактивность и возраст больного, а также наличие осложнений ИМ. В прогностическом плане подострый период более благоприятен, чем острейший и острый периоды, так как наиболее опасные для жизни больного осложнения (фибрилляция, асистолия желудочков, кардиогенный шок, острая левожелудочковая недостаточность) чаще всего развиваются в первые дни от начала ИМ.

При неосложненном ИМ подострый период протекает благоприятно. Общее состояние больного удовлетворительное. В подостром периоде, как правило, болевой синдром отсутствует. Больные обычно уже психологически адаптированы к тому, что они перенесли ИМ. При исследовании сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание нормализация ЧСС, исчезновение систолического шума в области верхушки сердца. В подостром периоде артериальное давление обычно нормальное, у некоторых больных может быть «обезглавленная» артериальная гипертензия (повышенное диастолическое и сниженное систолическое артериальное давление). Если у больных до развития ИМ была артериальная гипертензия, артериальное давление вновь повышается.

В подостром периоде исчезают проявления резорбционно-некротического синдрома.

ЭКГ-данные изложены далее в разделе «ЭКГ при инфаркте миокарда».

Постинфарктный период

Постинфарктный период соответствует периоду полной консолидации рубца в очаге некроза и максимально полной адаптации сердечно-сосудистой системы к новым условиям функционирования — выключению сократительной функции участка миокарда. В связи с формированием на месте некроза соединительнотканного рубца этот период именуется также периодом постинфарктного кардиосклероза и продолжается на протяжении всей оставшейся жизни больного. Выделяют ближайший (2–6 месяцев) и отдаленный (после 6 месяцев) постинфарктный период.

У большинства больных в этом периоде отсутствуют боли в области сердца. Однако нередко бывает так, что в ближайшем постинфарктном периоде боли в области сердца не беспокоят, а в дальнейшем вновь возобновляется стенокардия, которая беспокоила пациента до развития

ИМ. Возможно и более раннее возобновление болей в области сердца.

В постинфарктном периоде общее состояние больных удовлетворительное, больные полностью адаптированы в социально-бытовом и психологическом плане. При физикальном исследовании сердечно-сосудистой системы при неосложненном течении ИМ выявляются лишь симптомы атеросклероза грудного и брюшного отдела аорты (см. гл. «Атеросклероз»), возможно небольшое расширение левой границы сердца влево, может быть приглушен I тон сердца в области верхушки сердца. У больных с сопутствующей артериальной гипертензией регистрируется повышение давления, что требует медикаментозного гипотензивного лечения.

При физикальном исследовании других органов и систем патологии не выявляется.

Данные ЭКГ-исследования изложены далее в разделе «ЭКГ при инфаркте миокарда».

Атипичные формы клинического течения ИМ

Выше была изложена типичная (классическая) картина неосложненного ИМ. Однако в ряде случаев наблюдается атипичное течение заболевания (чаще это наблюдается в начальных периодах ИМ), что может служить причиной несвоевременной или неправильной диагностики заболевания. Классификация атипичных форм ИМ представлена в табл. 50.

Табл. 50 Атипичные формы инфаркта миокарда

-
- | | |
|---|---|
| 1 | Периферическая с атипичной локализацией боли |
| • | леворучная |
| • | леволопаточная |
| • | гортанно-глоточная |
| • | верхнепозвоночная |
| • | нижнечелюстная |
| 2 | Абдоминальная (гастралгическая) |
| 3 | Астматическая |
| 4 | Коллаптоидная |
| 5 | Отечная |
| 6 | Аритмическая |
| 7 | Церебральная |
| • | временное (динамическое) нарушение мозгового кровообращения |
| • | органическое нарушение мозгового кровообращения |
| 8 | Стертая (малосимптомная) |
| 9 | Комбинированно-атипичная |
-

Атипичное течение ИМ может быть обусловлено многими факторами. Наиболее часто атипичные формы ИМ встречаются у больных пожилого возраста, при развитии инфаркта на фоне тяжело протекающей артериальной гипертензии или застойной сердечной недостаточности, а также у лиц, ранее перенесших ИМ. В развитии безболевых

форм ИМ может иметь значение повышение порога болевой чувствительности или поражение вегетативной нервной системы, иннервирующей сердце (например, у больных сахарным диабетом).

Периферическая форма с атипичной локализацией боли

Как указано выше, при ИМ наиболее типична интенсивная загрудинная боль. Однако у некоторых больных острый период инфаркта миокарда проявляется болью различной интенсивности, иногда нарастающей, не купирующейся нитроглицерином, но локализующейся не за грудиной и не в прекардиальной области, а в нетипичных для классической (типичной) формы инфаркта местах. Такая форма ИМ получила название периферической формы с атипичной локализацией боли. При этом боль может локализоваться в области горла (гортанно-глоточная форма), левой лопатки (леволопаточная форма), шейно-грудного отдела позвоночника (верхнепозвоночная). Иногда боль ощущается преимущественно в области нижней челюсти и воспринимается как зубная боль (нижнечелюстная форма). У некоторых пациентов может быть боль и в области сердца, но она неинтенсивная, а резко доминирует боль в указанных выше местах иррадиации.

Периферическая форма с атипичной локализацией боли трудна для диагностики. Следует обращать внимание на появление слабости, головокружения, потливости, внезапное появление сердцебиений, аритмий сердца, падение артериального давления. Эти симптомы должны настораживать врача в отношении возможного ИМ. Для подтверждения диагноза ИМ обязательно записать ЭКГ (обычно определяются характерные ЭКГ-признаки ИМ), а также учесть показатели резорбционно-некротического синдрома, в первую очередь, повышение содержания в крови маркеров повреждения миокарда (тропонинов, миоглобина, КФК-МВ).

Следует подчеркнуть, что больным ИМ с атипичной локализацией боли часто ставят ошибочные диагнозы. ангина (при гортанно-глоточной форме), обострение шейно-грудного остеохондроза (при верхнепозвоночной форме), стоматологическая патология (при нижнечелюстной форме) и др.

Абдоминальная (гастралгическая) форма

Абдоминальная форма наблюдается при диафрагмальном (заднем) инфаркте в 3% случаев и проявляется интенсивными болями в эпигастрии, иногда в области правого подреберья, нередко во всей правой половине живота. Боли могут иррадиировать в обе лопатки, межлопаточную область и часто сопровождаются тошнотой, неоднократной рвотой, не приносящей облегчения, отрыжкой воздухом, вздутием живота. В редких случаях бывают поносы. Резкое вздутие живота объясняется парезом кишечника, желудка. Важно помнить, что абдоминальный вариант ИМ может сопровождаться желудочным кровотечением, что проявляется рвотой содержимым цвета кофейной гущи, холодным потом, падением артериального давления. Возможно **ки-**

шечное кровотечение. Кровотечение объясняется развитием острых язв или эрозий слизистой оболочки желудка и кишечника.

При пальпации живота отмечаются болезненность в верхней половине живота, в правом подреберье, **резистентность**, а иногда и выраженное напряжение мышц передней стенки брюшной полости в этих местах. При острой атонии желудка можно видеть **выпячивание** живота в области **эпигастрия** (особенно у лиц со слабо развитым брюшным прессом).

Абдоминальную (гастралгическую) форму следует дифференцировать с обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, хронического калькулезного и некалькулезного холецистита, острым панкреатитом (или выраженным обострением хронического панкреатита), диафрагмальной грыжей, перфоративной язвой желудка, тромбозом мезентериальных артерий. Проводя дифференциальную диагностику ИМ и вышеназванных заболеваний, необходимо тщательно оценивать данные анамнеза и клинические проявления (симптоматика названных заболеваний описана в соответствующих главах руководства «Диагностика болезней внутренних органов»), данные динамического ЭКГ-исследования и, конечно, результаты определения содержания в крови маркеров поражения миокарда (тропонинов, миоглобина, **КФК-МВ**). Однако возможны чрезвычайно сложные для диагностики ситуации, когда ИМ сочетается с каким-либо из приведенных выше заболеваний органов брюшной полости.

Астматическая форма

Астматическая форма ИМ характеризуется внезапным появлением у больного резко выраженного приступа удушья, сопровождающегося положением ортопноэ, кашлем с выделением пенистой розовой мокроты, холодным потом, акроцианозом, появлением в нижних отделах легких крепитации и мелкопузырчатых хрипов. Эти клинические проявления соответствуют сердечной астме и обусловлены быстрым развитием острой левожелудочковой недостаточности. Важно подчеркнуть, что боли в области сердца при астматическом варианте ИМ отсутствуют или выражены очень слабо.

Астматический вариант ИМ встречается у 20% больных (А. Л. - Сыркин, 1998), обычно при обширных **трансмуральных** или повторных инфарктах, а также при инфаркте **сосочковых** мышц, когда развивается острая недостаточность митрального клапана, быстро приводящая к левожелудочковой недостаточности и застою в легких.

Коллаптоидная форма

Характеризуется отсутствием боли в области сердца (иногда бывают неинтенсивные болевые ощущения), внезапным развитием обморочного состояния, головокружением, потемнением в глазах, падением артериального давления. Больной покрывается холодным потом, пульс становится учащенным, возможны аритмии, наполнение пульсовой волны слабое. Потери сознания, как правило не наблюдается.

Коллаптоидная форма ИМ по сути является отражением кардиогенного шока (см. «Осложнения инфаркта миокарда»), нередко наблюдается при повторных, особенно обширных, трансмуральных инфарктах миокарда. О коллаптоидной форме ИМ следует всегда помнить при внезапном падении артериального давления, развитии обморочного состояния, особенно у людей пожилого возраста. Во всех этих случаях необходимо производить ЭКГ-исследование, что позволяет вовремя распознать ИМ.

Отечная форма

Отечный вариант ИМ характеризуется быстрым появлением у больного одышки, слабости, сердцебиения, часто ощущением перебоев в области сердца и отечного синдрома (отеки в области голеней, стоп, в наиболее тяжелых случаях — асцит). Отечная форма ИМ обычно наблюдается в тех случаях, когда инфаркт обширный, трансмуральный, повторный, ведущий к развитию тотальной сердечной недостаточности.

Аритмическая форма

Сердечные аритмии, особенно экстрасистолия, наблюдаются при ИМ часто. Об аритмической форме ИМ следует говорить, когда нарушения ритма сердца являются главным клиническим проявлением инфаркта, выступают на передний план, а остальные симптомы заболевания нивелируются, в частности, отсутствует болевой синдром. Для аритмической формы ИМ характерно его начало с различных видов аритмий — пароксизмальной мерцательной аритмии или пароксизмальной желудочковой или суправентрикулярной тахикардии, частой экстрасистолии (преимущественно политопной), а иногда — с внезапно развивающейся атрио-вентрикулярной блокады. Аритмический вариант ИМ развивается у 1–2% больных, чаще всего при обширных, трансмуральных или повторных инфарктах, особенно у лиц пожилого возраста. Характерной особенностью аритмической формы ИМ являются клинические проявления ишемии мозга: головокружения, шум в ушах, потемнение в глазах, обморочные состояния. Эта форма ИМ имеет плохой прогноз, особенно, если она проявляется пароксизмами желудочковой тахикардии, политопными желудочковыми экстрасистолами, т.к. эти виды аритмий являются предвестниками фибрилляции желудочков. Неблагоприятна в прогностическом плане и аритмическая форма инфаркта, проявляющаяся полной атриовентрикулярной блокадой, в связи с возможностью развития асистолии.

В распознавании аритмической формы ИМ ведущая роль принадлежит ЭКГ-исследованию и выявлению резорбционно-некротического синдрома (прежде всего, определению в крови маркеров повреждения миокарда). При этом следует учитывать, что *пароксизмальная желудочковая тахикардия полностью нивелирует ЭКГ-проявления ИМ*, поэтому необходимо повторно записывать ЭКГ после купирования пароксизма желудочковой тахикардии. Любой больной с пароксиз-

мальной тахикардией, особенно пожилого возраста, должен соблюдать постельный режим и находиться под врачебным наблюдением до купирования пароксизма тахикардии, при этом ЭКГ должна быть обязательно зарегистрирована повторно после восстановления нормального синусового ритма.

Церебральная форма

При церебральной (цереброваскулярной) форме ИМ на первый план в клинической картине выступают симптомы ишемии мозга. Эта форма развивается чаще всего у лиц пожилого возраста с выраженным атеросклерозом церебральных артерий. У многих больных этой категории еще ранее, до развития ИМ, были нарушения мозгового кровообращения различного характера и степени выраженности. Часто эти пациенты страдают также артериальной гипертензией. Клиническая симптоматика церебральной формы ИМ объясняется снижением мозгового кровотока и ишемией головного мозга. Наиболее часто церебральная форма ИМ проявляется динамическим нарушением мозгового кровообращения. При этом у больного появляются выраженные головокружения, потемнение в глазах, шум в ушах, тошнота, обморочные состояния и даже преходящие нарушения зрения и слабость в конечностях, транзиторная очаговая неврологическая симптоматика. Как правило, боли в области сердца у больных отсутствуют, но могут быть нарушения ритма сердца (обычно в виде нечастой желудочковой экстрасистолии). Во время эпизода динамического нарушения мозгового кровообращения возможны значительные колебания артериального давления, однако чаще оно снижено.

Значительно реже наблюдается органическое нарушение мозгового кровообращения. Обычно в этом случае речь идет о тромбозе артерий мозга и развитии ишемического инсульта. Тромбоз церебральных артерий может развиваться параллельно тромбозу коронарных артерий или может быть обусловлен тромбоэмболией артерий мозга. Органическое нарушение мозгового кровообращения проявляется парезами, нарушением речи, очаговой неврологической симптоматикой.

Церебральную форму ИМ необходимо отличать от церебральной симптоматики классически протекающего ИМ. Отличие заключается в том, что церебральные проявления при типично протекающем ИМ преходящие, значительно менее выражены (не бывает парезов, грубых неврологических симптомов), развиваются на фоне четко выраженных основных симптомов ИМ. При церебральной форме атипично протекающего ИМ доминирует мозговая симптоматика, а симптомы ИМ выражены неотчетливо, в частности, как указывалось выше, отсутствует интенсивная боль в области сердца.

Церебральная форма ИМ развивается у 4–8% больных, чаще у мужчин. У некоторых больных ишемия головного мозга может проявиться нарушением психики в виде снижения критики своего состояния, галлюцинаций (непродолжительных, преходящих), а иногда даже психозов.

ИМ диагностируется на основании ЭКГ-исследования и определения показателей **резорбционно-некротического синдрома**.

Следует взять за правило — при любом типе церебральных нарушений, особенно у лиц пожилого возраста, непременно записывать ЭКГ для исключения атипично протекающего ИМ.

Стертая (малосимптомная) форма

При стертой (малосимптомной) форме ИМ клиническая картина заболевания неотчетливая, в частности, отсутствует интенсивная боль в области сердца. При малосимптомной форме ИМ могут наблюдаться такие нерезко выраженные симптомы, как внезапно наступающая непродолжительная слабость, потливость, ощущение нехватки воздуха, эпизод **транзиторных** нарушений сердечного ритма. Как правило, в связи с тем, что указанные симптомы непродолжительные, быстро проходят, нерезко выражены, больные не обращают на них внимания, не обращаются к врачу, этим больным не выполняется ЭКГ-исследование. ЭКГ-признаки перенесенного ИМ обнаруживаются при случайном ЭКГ-исследовании при оформлении, например, санаторной карты, прохождении медицинской комиссии, во время пребывания в санатории по поводу какого-либо другого заболевания.

Иногда наблюдается абсолютно бессимптомная форма ИМ, которая выявляется ретроспективно — лишь на основании обнаружения на ЭКГ Рубцовых изменений миокарда.

Комбинированная атипичная форма ИМ

Характеризуется сочетанием клинических проявлений нескольких атипичных форм, например, абдоминальной и аритмической и др.

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма при инфаркте миокарда

Электрокардиография является важнейшим методом диагностики ИМ. ЭКГ позволяет **выявить** ИМ, его локализацию, глубину и распространенность, диагностировать осложнения ИМ (нарушение сердечного ритма и проводимости, формирование аневризмы сердца). *При подозрении на инфаркт миокарда сразу же необходимо регистрировать ЭКГ в 12 отведениях* (трех стандартных, трех усиленных отведениях от конечностей правой и левой руки и шести грудных однополюсных отведений). В определенных случаях записывается ЭКГ в отведениях по Небу, позволяющих получить дополнительную информацию о состоянии некоторых отделов сердца (миокарда задней стенки левого желудочка — отведение D «dorsalis»; передней стенки левого желудочка — отведение A «anterior»; нижнебоковой стенки левого желудочка — отведение I «inferior»).

Целесообразно произвести сравнение ЭКГ, записанной в моменты болевого приступа, с ЭКГ, которая была зарегистрирована ранее. Кроме того, ЭКГ следует записывать неоднократно в дальнейшем, дина-

мическое ЭКГ-наблюдение позволяет увереннее поставить диагноз ИМ и проследить его эволюцию. Иногда бывает так, что в первые часы и даже в течение первых суток ЭКГ-признаки ИМ неубедительны, и только на последующих ЭКГ появляется характерная для ИМ картина.

В стационаре наиболее целесообразно проводить мониторирование ЭКГ. Согласно Европейским рекомендациям по лечению инфаркта миокарда (1996), ЭКГ-мониторирование необходимо продолжать в течение 24 ч от начала развития ИМ, а в последующем вопрос о продолжении ЭКГ-мониторирования решается в зависимости от состояния больного (наличие аритмий сердца, нарушений проводимости, сердечной недостаточности).

Согласно учению Bayley, ЭКГ при ИМ формируется под влиянием трех зон, образовавшихся в миокарде при ИМ: зоны некроза, зоны повреждения (она окружает зону некроза) и зоны ишемии, располагающейся кнаружи от зоны повреждения (рис. 48).

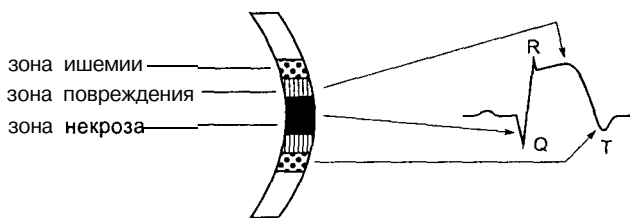


Рис. 48. Зоны некроза, повреждения и ишемии при инфаркте миокарда и ЭКГ-проявления ИМ (В. В. Мурашко, А. В. Струтынский, 1991 г., с изм.).

Зона некроза — располагается в центре очага повреждения миокарда. В зоне некроза происходит гибель миокардиальных волокон. Зона некроза не вызывает появления электродвижущей силы сердца. Некроз может быть **трансмуральным** (пронизывает всю стенку желудочка от эндокарда до эпикарда) и **нетрансмуральным**. Кардинальным признаком трансмурального некроза на ЭКГ является патологический зубец QS или Q. О современном отношении к терминам **трансмуральный** и **нетрансмуральный** инфаркт миокарда см. далее.

Зона повреждения — располагается к периферии от зоны некроза, окружая ее. В зоне повреждения возникают определенные гистологические изменения миокарда вследствие его недостаточного кровоснабжения. Появление зоны повреждения приводит к смещениям интервала ST вверх или вниз от изолинии в зависимости от локализации повреждения. При субэндокардиальном повреждении интервал ST смещается вниз от изолинии, при суэпикардиальном или трансмуральном повреждении — вверх от изолинии. Указанные смещения интервала ST отмечаются в ЭКГ-отведениях, отражающих локализацию очага повреждения, при этом дуга сегмента ST обращена выпуклостью в сторону смещения.

Зона ишемии располагается снаружи от зоны повреждения и характеризуется преходящими изменениями миокарда в виде дистрофии мышечных волокон. В зоне ишемии наблюдаются изменения метаболизма, которые приводят к нарушениям фазы реполяризации, что вызывает изменение зубца Т. Субэндокардиальная ишемия проявляется высоким и широким зубцом Т (высокий коронарный зубец Т), субэпикардиальная и трансмуральная ишемия — отрицательным симметричным (равносторонним) зубцом Т с несколько заостренной вершиной (отрицательный коронарный зубец Т).

В зависимости от характера ЭКГ-изменений можно выделить следующие ЭКГ-стадии (периоды) ИМ: острейший, острый, подострый, рубцовый. При этом следует заметить, что длительность острейшего, острого и подострого периодов по клиническим и ЭКГ-проявлениям обычно совпадают, но иногда строгого параллелизма нет.

Острейшая стадия

В самом начале острейшей стадии можно выделить *ишемическую* фазу, которая связана с образованием очага ишемии. Она продолжается всего около 15–30 мин и характеризуется тем, что в ЭКГ-отведениях над очагом поражения увеличивается амплитуда зубца Т, он становится высоким, заостренным (рис. 49 а). Эти изменения отражают наличие субэндокардиальной ишемии. Субэндокардиальные отделы миокарда находятся в менее благоприятных условиях по сравнению с другими отделами, и ишемия развивается раньше всего в субэндокардиальной зоне. Чаще всего эту фазу зарегистрировать не удается, так как она имеет слишком малую продолжительность. Далее быстро развивается субэндокардиальное повреждение, характеризующееся смещением интервала ST книзу от изолинии (рис. 49 б). Эту фазу обычно тоже не удается зарегистрировать. Повреждение и ишемия начинают распространяться от субэндокардиальной до субэпикардиальной зоны, становятся трансмуральными, что приводит к куполообразному смещению интервала ST вверх от изолинии и слиянию его с зубцом Т (рис. 49 в).

Уже на этой стадии может сформироваться некроз миокарда, что проявится патологическим зубцом Q или QS. Если некроз миокарда еще не сформировался, патологический зубец Q отсутствует.

Острейшая стадия кратковременная, продолжается всего несколько часов (до 2–4 ч, реже дольше) и поэтому регистрируется не всегда.

Острая стадия

В острой стадии ИМ присутствуют все три зоны поражения — некроза, повреждения, ишемии, что получает соответствующее отражение на ЭКГ (рис. 50).

Характерными ЭКГ-признаками острой стадии являются:

- наличие патологического зубца Q или QS, отражающего наличие некроза;
- уменьшение величины зубца R;
- куполообразное смещение интервала ST вверх от изолинии;

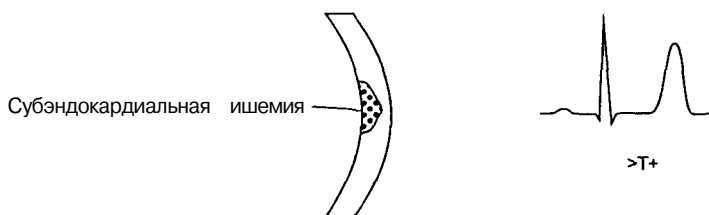


Рис. 49 а. Острейшая стадия ИМ, субэндокардиальная ишемия.

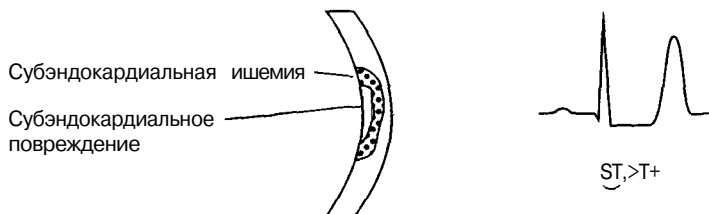


Рис. 49 б. Острейшая стадия ИМ, субэндокардиальные ишемия и повреждение.

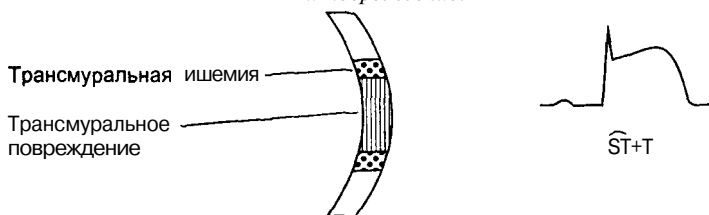


Рис. 49 в. Острейшая стадия ИМ, трансмуральные ишемия и повреждение.

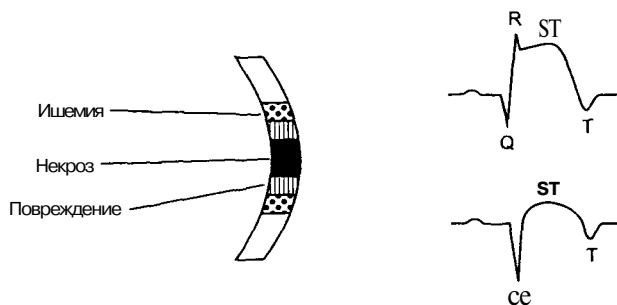


Рис. 50. Острая стадия ИМ.

- начальное формирование зубца Т.

В острой стадии ИМ наряду с появлением патологического зубца Q или QS начинает постепенно снижаться приподнятый интервал ST, вероятно, это связано с уменьшением площади зоны повреждения. В зоне повреждения часть миокарда в связи с резким нарушением кровотока погибает. Это приводит к тому, что патологический зубец Q (признак некроза) может появиться дополнительно и в других отведениях, в которых его не было раньше, что свидетельствует о расширении зоны некроза. В некоторых отведениях, в которых вначале возникли зубцы QR или Qr, возможна их трансформация в зубец QS, что также отражает увеличение зоны некроза.

Как указывалось выше, патологический зубец Q обусловлен развитием некроза. Работами Goldberger (1991) установлено, что если некроз захватывает более половины толщины миокардиальной стенки, на ЭКГ появляется патологический зубец Q. В отечественной литературе такой ИМ обозначается как крупноочаговый **нетрансмуральный**, при распространении некроза сквозь всю толщу миокарда (от эндокарда до эпикарда) ИМ называют **трансмуральным** и для него характерным считается зубец QS. Если некроз захватывает менее половины толщины стенки миокарда, зубец Q не появляется. В отечественной литературе такой ИМ именуется мелкоочаговым.

В настоящее время в США принято различать ИМ, сопровождающийся развитием патологического зубца Q или QS, и обозначать его как Q-инфаркт (прежняя терминология такого ИМ — **трансмуральный**) и ИМ, не сопровождающийся развитием патологического зубца Q, который обозначают не Q-инфаркт миокарда или инфаркт миокарда без зубца Q (раньше его называли **субэндокардиальным**). Goldberger (1991) подчеркивает, что с точки зрения врача-электрокардиографиста эта терминология гораздо более предпочтительна.

Таким образом, чрезвычайно важна правильная оценка зубца Q как основного признака некроза миокарда.

Н. В. Орлов (1983) приводит следующие критерии нормального зубца Q:

- регистрируется в I и aVL-отведениях при горизонтальном расположении электрической оси сердца или во II, III, aVF-отведениях при вертикальном расположении электрической оси сердца или отклонении ее вправо;
- обязательно присутствует в отведениях V_4-V_6 и отсутствует в отведениях V_1-V_3 (наличие зубца Q даже малой амплитуды в отведениях V_1-V_3 следует считать патологическим признаком);
- ширина зубца Q не должна превышать 0.03 с, а амплитуда его в каждом отведении должна быть меньше $1/4$ зубца R в этом же отведении;
- зубец Q не должен быть зазубрен, глубина его, как правило, меньше 2 мм, однако в отведении III он может быть больше 6 мм и достигать 50% амплитуды зубца R;
- при наличии глубокого Q_{III} следует одновременно оценить величину зубца Q в отведении aVF. Если глубина Q_{aVF} не превышает 25% амплитуды зубца R_{aVF} , то глубокий Q_{III} не считается при-

знаком некроза;

- в отведениях V_4-V_6 , по данным некоторых авторов, зубец Q в норме должен быть меньше 15% зубца R;
 - в отведении V_L глубина зубца Q может составлять до 50% зубца R.
- Признаками патологического зубца Q принято считать следующие (Scheidt, 1986).*

- ширина зубца $Q \geq 0.04$ с, однако согласно критериям ЭКГ-диагностики ИМ ESC и ACC, зубец $Q > 0.03$ с может быть признаком инфаркта (см. табл. 52);
 - глубина зубца $Q \geq 25\%$ амплитуды зубца R в том же отведении.
- По мнению O'Keefe и соавт. (1994), зубец Q считается патологическим, если его глубина превышает:

- 15% амплитуды зубца R в отведениях V_5-V_6 ;
- 50% амплитуды зубца R в отведении aVL и одновременно 10% амплитуды зубца R в отведении I при диагностике ИМ в области высоких отделов **переднебоковой** стенки левого желудочка;
- 25% амплитуды зубца R в отведении aVF .

Следует отметить, что в отведениях, отражающих состояние противоположной инфаркту миокарда стенки, наблюдаются реципрокные изменения, проявляющиеся не подъемом, а депрессией интервала ST и положительным зубцом T.

Острая стадия ИМ (по данным ЭКГ) продолжается 1–2 недели (у некоторых больных даже около 3 недель).

Подострая стадия

В подострой стадии инфаркта миокарда ЭКГ формируется под влиянием зоны некроза (в ней идут процессы **рассасывания** некротических масс и репродукции) и зоны ишемии. Зона повреждения в этой стадии ИМ отсутствует (рис. 51).

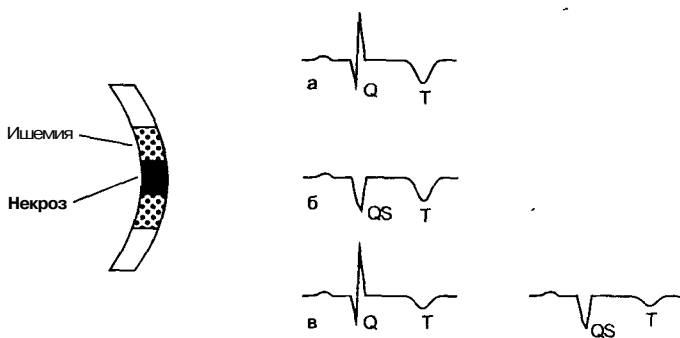


Рис. 51. Подострая стадия ИМ; патологический Q и отрицательный симметричный зубец T (а); патологический зубец QS, отрицательный симметричный зубец T (б); патологический зубец Q, QS, уменьшение величины отрицательного зубца T (в).

Исчезновение зоны повреждения в подострой стадии обусловлено тем, что часть мышечных волокон этой зоны некротизировалась и перешла таким образом в зону некроза, в остальных мышечных волокнах этой зоны улучшилось коллатеральное кровообращение, и состояние этой части миокарда можно уже оценить не как повреждение, а как ишемию.

Характерными ЭКГ-признаками подострой стадии ИМ являются.

- наличие патологического зубца Q или QS, отражающего существование зоны некроза;
- возвращение интервала ST на уровень изолинии, что указывает на исчезновение зоны повреждения;
- отрицательный симметричный («коронарный») зубец T, отражающий наличие зоны ишемии: глубина отрицательного зубца T постепенно уменьшается.

Очень важно оценить динамику отрицательного зубца T в подострой стадии ИМ. В начале подострой стадии глубина отрицательного зубца T увеличивается, что обусловлено переходом части мышечных волокон из состояния повреждения в состояние ишемии. Может иметь также значение развитие аутоиммунной реакции вокруг зоны некроза (см. раздел «Патогенез инфаркта миокарда»). Однако постепенно в зоне ишемии происходит улучшение метаболизма, и глубина отрицательного зубца T уменьшается. К концу подострой стадии зубец T может стать слабо отрицательным, сглаженным или даже слабоположительным, у некоторых больных наблюдается нормализация амплитуды положительного зубца T.

Критерием окончания подострой стадии можно считать прекращение динамики изменений зубца T.

Подострая стадия ИМ может продолжаться от 2 недель до 1.5–2 месяцев (по данным ЭКГ-исследования). Сохранение элевации интервала ST более 3–4 недель может свидетельствовать о формировании аневризмы сердца.

Следует подчеркнуть, что важнейшей особенностью острейшего, острого и подострого периодов ИМ являются **дискордантные** (реципрокные) изменения ЭКГ. Это означает, что в отведениях, отражающих противоположные по отношению к локализации инфаркта отделы миокарда, будет регистрироваться не элевация, а депрессия интервала ST, и будет формироваться не отрицательный коронарный зубец T Парди, а наоборот, высокий положительный зубец T.

Рубцовая стадия

Рубцовая стадия ИМ характеризуется тем, что в области некроза формируется соединительнотканый рубец. Фактически **рубцовая** стадия включает в себя период окончательного формирования рубца (завершение процесса консолидации рубцовой ткани) и период пожизненного постинфарктного кардиосклероза.

В рубцовой стадии ЭКГ-проявления обусловлены наличием рубца. Зоны повреждения и ишемии уже нет (рис. 52).

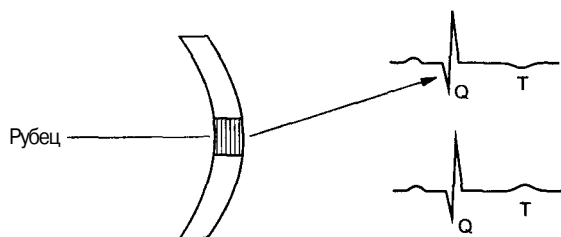


Рис. 52. Рубцовая стадия ИМ: сохраняется патологический зубец Q, интервал ST располагается на изолинии, зубец T может остаться отрицательным, сглаженным или слабоположительным.

Характерными ЭКГ-признаками рубцовой стадии ИМ являются:

- сохранение патологического зубца Q или QR — кардинального признака соединительнотканного рубца на месте некроза миокарда; как правило зубец Q сохраняется на протяжении всей жизни больного, однако его глубина и ширина могут постепенно уменьшаться, что объясняется компенсаторной гипертрофией миокарда в рубцовой зоне, а также стягиванием неповрежденных участков миокарда рубцовой тканью (В. Н. Орлов, 1983); в силу указанных выше обстоятельств может возникнуть комплекс Qg вместо QS;
- расположение интервала ST на изолинии;
- отсутствие динамики изменений зубца T, который может оставаться отрицательным, сглаженным (изоэлектричным) или слабоположительным. Если зубец T остается отрицательным, он должен быть меньше $\frac{1}{2}$ амплитуды зубца Q или зубца R в соответствующих отведениях и не превышать 5 мм. Если отрицательный T глубокий, превышает $\frac{1}{2}$ величины зубца Q или R того же отведения или больше 5 мм, это может быть признаком сопутствующей ишемии миокарда в той же области (В. Н. Орлов, 1983).

Таким образом, ЭКГ-данные при ИМ претерпевают динамические изменения, что позволяет, с одной стороны, диагностировать ИМ, и с другой стороны, сделать суждение о его давности.

В. Н. Орлов (1983) предлагает условно выделять следующие сроки давности ИМ:

- ИМ давностью до 3 суток (подъем интервала ST выше изолинии, интервал ST сливается с положительным зубцом T — монофазная кривая, патологический Q может быть или отсутствует);
- ИМ давностью до 3 недель (подъем интервала ST над изолинией, наличие отрицательного симметричного «коронарного» зубца T, патологического зубца Q или QS);
- ИМ давностью более 3 недель (интервал ST находится на изолинии, регистрируются отрицательный глубокий симметричный зубец T и патологический зубец Q);

- рубцовые изменения после перенесенного ИМ (интервал ST на изолинии, имеется патологический зубец Q, зубец T слабо положительный, но динамика зубца T закончилась).

ЭКГ-критерии диагностики ИМ

ЭКГ является важнейшим методом диагностики ИМ. Однако следует обратить внимание на то, что приблизительно у 5–6% больных инфарктом миокарда нет ЭКГ-изменений на начальном этапе заболевания. Необходимо еще раз подчеркнуть, что самым ранним изменением ЭКГ может быть появление высокоамплитудных зубцов T (субэндокардиальная ишемия). По данным С. В. Шалаева (2002), ко времени обращения за медицинской помощью около $1/2$ больных ИМ имеют подъем интервала ST или типичные патологические зубцы Q, а у 40% больных отмечаются смещение интервала ST книзу от изолинии или только отрицательные зубцы T. В 2000 г. был опубликован совместный документ Европейского общества кардиологов и Американской кардиологической коллегии, посвященный диагностике ИМ — «Myocardial Infarction Redefined A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology for the Redefinition of Myocardial Infarction (2000)», в котором приведены ЭКГ-критерии диагностики возможного и определенного ИМ (табл. 51 и 52).

Как видно из табл. 51, ЭКГ-критерии возможного ИМ (подъем или депрессия интервала ST, негативность зубца T) должны наблю-

Табл. 51. ЭКГ-критерии возможного инфаркта миокарда ESC/ACC (European Society of Cardiology / American College of Cardiology, 2000)

1. Новый (предположительно новый) подъем сегмента ST в точке J в двух или более последовательных (смежных) отведениях ЭКГ ≥ 0.2 mV (≥ 2 мм): V_1 , V_2 или V_3 . Новый (предположительно новый) подъем сегмента ST ≥ 0.1 mV (≥ 1 мм) в других последовательных отведениях во фронтальной плоскости aVL, I, aVR, II, aVF, III
2. Новая (предположительно новая) депрессия сегмента ST в двух и более последовательных отведениях ЭКГ
3. Новые (предположительно новые) изменения зубцов T (симметричная инверсия ≥ 1 мм) в двух и более последовательных отведениях ЭКГ

Табл. 52. ЭКГ-критерии определенного инфаркта миокарда ESC/ACC (European Society of Cardiology / American College of Cardiology, 2000)

1. Наличие зубца QR ≥ 0.03 с в двух и более последовательных (смежных) отведениях. V_1-V_3
2. Наличие зубца Q ≥ 1 мм (по глубине) в двух и более последовательных отведениях I, II, aVL, aVF, V_4-V_6

даться не менее, чем в двух последовательных (смежных) отведениях. Они отражают ранние, ишемические изменения в миокарде и только могут предполагать наличие инфаркта. Эти ранние ЭКГ-изменения могут разрешиться без образования ИМ под влиянием тромболитической терапии или даже спонтанно.

Следовательно, для окончательного диагноза ИМ необходимо динамическое ЭКГ-наблюдение — выявление ЭКГ-критериев определенного инфаркта и оценка уровня маркеров некроза в крови.

Однако значение приведенных в табл. 51 критериев возможного ИМ несомненно. В частности, при подъеме интервала $ST \geq 1$ мм в двух последовательных отведениях ИМ диагностируется более чем у 90% больных, что подтверждается дальнейшим ЭКГ-наблюдением и определением содержания в крови тропонинов и КФК-МВ.

При регистрации подъема интервала ST на ЭКГ необходимо проводить дифференциальную диагностику возможного ИМ с синдромом ранней реполяризации миокарда, вазоспастической стенокардией, острым перикардитом, синдромом WPW, хронической постинфарктной аневризмой сердца (см. раздел «Дифференциальная диагностика ЭКГ-изменений при инфаркте миокарда»).

При регистрации 2-го и 3-го ЭКГ-критериев возможного ИМ (депрессии интервала ST и негативности зубца T) следует проводить дифференциальную диагностику между нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q . С этой целью необходимо использовать динамическое определение в крови уровня биомаркеров некроза миокарда (тропонинов и КФК-МВ), а также проводить динамическое ЭКГ-наблюдение. У больных с подтвержденным в дальнейшем инфарктом миокарда, имевших депрессию интервала ST , в 25% случаев в последующем формируется патологический зубец Q , а в 75% случаев не образуется патологический зубец Q (т.е. речь идет об ИМ без зубца Q).

При использовании приведенных ЭКГ-критериев возможного ИМ следует помнить, что при ИМ задней стенки левого желудочка (задне-базального, собственно заднего) отсутствует подъем интервала ST в стандартных отведениях. Эта локализация ИМ характеризуется депрессией интервала ST в правых грудных отведениях V_1-V_3 и высокими зубцами T в V_1-V_2 .

В табл. 52 приведены ЭКГ-критерии определенного ИМ.

Топическая ЭКГ-диагностика ИМ

С помощью ЭКГ, записанной в 12 отведениях и в некоторых случаях в специальных дополнительных отведениях, можно достаточно точно установить локализацию ИМ. Это обусловлено тем, что каждое ЭКГ-отведение отражает изменения определенного отдела миокарда.

I — передняя или боковая стенка;

II — содружественные изменения в зависимости от поражения передней или задней стенки;

III — задняя стенка (диафрагмальная поверхность);
 aVL — боковая стенка;
 aVF — задняя стенка (диафрагмальная поверхность);
 V_1, V_2 — межжелудочковая перегородка;
 V_3 — передняя стенка;
 V_4 — верхушка сердца;
 V_5, V_6 — боковая стенка;
 V_7, V_8, V_9 — базальные отделы задней стенки;
 Отведения по Небу.
 A — передняя стенка левого желудочка
 I — нижнебоковая стенка
 D — боковая и задняя стенки
 V_{3R}, V_{4R} — правый желудочек.

Инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка

Инфаркт миокарда переднего отдела межжелудочковой перегородки (МЖП)

При ИМ переднего отдела МЖП прямые характерные изменения наблюдаются в отведениях V_1-V_2 (иногда V_3) (рис. 53):

- патологический (глубокий и широкий) зубец Q (QS или QR);
- смещение интервала ST выше изолинии;
- коронарный зубец T;
- отсутствие нарастания величины зубца R в правых грудных отведениях (в норме, если в V_1 появился зубец R, то в отведениях V_2, V_3 его величина последовательно нарастает, т.е. $RV_3 > RV_2 > RV_1$); при ИМ в переднем отделе МЖП зубец R может вообще исчезнуть в отведениях $V_1-V_2-V_3$, или если он имеется в отведении V_1 , то отсутствует его последовательное увеличение в V_2, V_3 , т.е. $RV_1 = RV_2 = RV_3$, или, что более характерно, $RV_1 > RV_2 > RV_3$.

Следует помнить, что в норме зубец R может отсутствовать в отведении V_1 и V_2 и, таким образом, будет регистрироваться зубец QS. Иногда при ИМ в области переднего отдела МЖП могут определяться реципрокные изменения в отведениях V_7-V_9 — снижение интервала ST, появление высокого положительного зубца T, возможно увеличение зубца R. В. И. Маколкин и соавт. (2000) указывают, что в некоторых случаях при переднесептальном ИМ в отведениях I и aVL может регистрироваться отрицательный зубец T.

Признаком рубцовой стадии переднесептального инфаркта является исчезновение зубца Q в отведениях V_5-V_6 (В. Н. Орлов, 1983). Значение этого признака возрастает, если на предыдущих ЭКГ (до развития ИМ) в отведениях V_5-V_6 регистрировался нормальный зубец Q. Отсутствие зубца Q в отведениях V_5-V_6 обусловлено выпадением из процесса возбуждения участков левой половины МЖП. При оценке этого признака следует учесть, что зубец Q V_5-V_6 отсутствует также при блокаде левой ножки пучка Гиса.

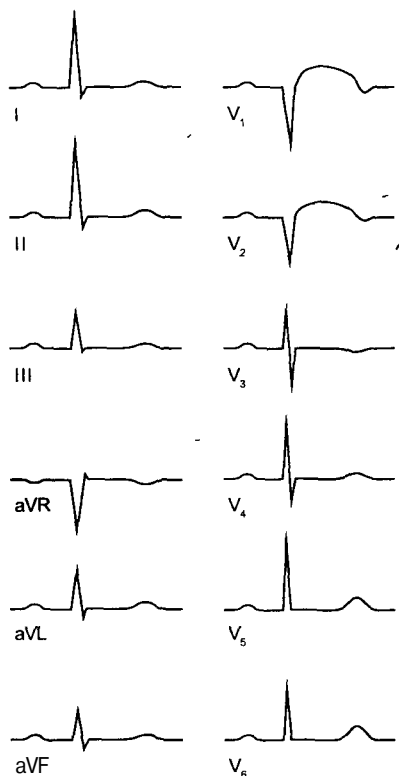


Рис. 53. ЭКГ при переднеперегородочном инфаркте миокарда (QS в V_1-V_2 , куполообразный подъем ST в V_1-V_2).

Инфаркт миокарда в области верхушки сердца

При изолированном ИМ в области верхушки сердца прямые характерные изменения ЭКГ наблюдаются в отведении V_4 и реже — в отведении А по Небу (патологический зубец Q или QS, уменьшение амплитуды зубца R, подъем интервала ST над изолинией, формирование в последующем «коронарного» зубца T). Некоторые полагают, что при «верхушечном» ИМ могут наблюдаться типичные изменения не только в V_4 , но и в V_5 .

Инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка

При локализации ИМ в области передней стенки, как правило, вовлекается и верхушка сердца.

Характерные ЭКГ-признаки ИМ передней стенки левого желудочка с вовлечением верхушки сердца (рис. 54):

- в отведениях V_3 , V_4 регистрируется патологический зубец Q или QS, снижается амплитуда зубца R, наблюдается подъем интервала ST над изолинией с последующим формированием коронарного зубца T; нередко обнаруживается феномен провала зубца R в V_3 , V_4 (уменьшается или исчезает после появления в V_1 , V_2);
- прямые признаки инфаркта (патологический зубец Q, снижение R, подъем интервала ST) наблюдаются также в отведениях I, A по Небу;
- реципрокные изменения могут появиться в отведениях III , aVF, D по Небу (снижение интервала ST, увеличение зубцов R и T).

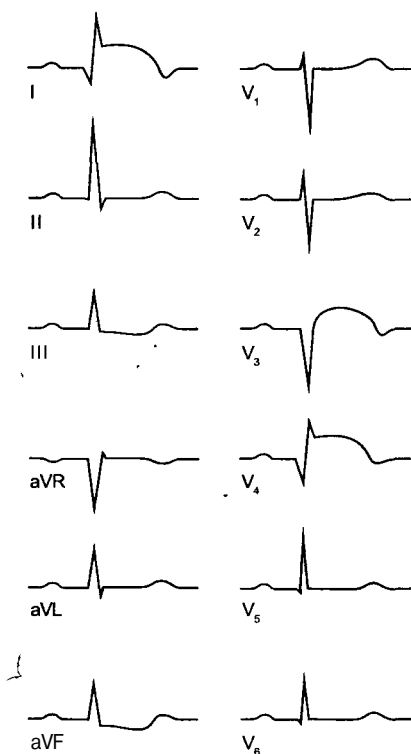


Рис. 54. Инфаркт миокарда в области передней стенки левого желудочка с вовлечением верхушки сердца (патологические зубцы QS в V_4 , Q в V_3 , элевация интервала ST в V_3 , V_4 , I, депрессия интервала ST в III , aVF).

Инфаркт миокарда передней стенки с вовлечением переднего отдела межжелудочковой перегородки и верхушки сердца

Эта локализация ИМ характеризуется следующими изменениями ЭКГ:

- прямые признаки ИМ (патологические зубцы Q или QS, элевация интервала ST, уменьшение амплитуды зубца R) наблюдаются в отведениях I, V_{1-4} , A (по Небу);
- реципрокные изменения (депрессия интервала ST, положительный зубец T увеличенной амплитуды) регистрируются в отведениях III, aVF.

Переднебоковой инфаркт

Характерными ЭКГ-признаками переднебокового инфаркта (ИМ передней и боковой стенок левого желудочка) являются:

- наличие прямых инфарктных изменений в отведениях I, II, aVL, V_3-V_6 , A (anterior) и I (inferior) по Небу (патологический Q или QS, подъем интервала ST, формирование отрицательного коронарного зубца T, снижение амплитуды зубца R V_3-V_6);
- реципрокные изменения (у большинства больных) в отведениях III, aVF и D (dorsalis) по Небу (депрессия интервала ST, увеличение амплитуды зубца R и положительного зубца R).

Инфаркт миокарда высоких отделов переднебоковой стенки левого желудочка

Для ИМ высоких отделов переднебоковой стенки характерны следующие ЭКГ-проявления:

- наличие прямых признаков инфаркта в отведениях aVL и I (патологический Q или QS, подъем интервала ST, уменьшение амплитуды зубца R, формирование отрицательного коронарного зубца T); в обычных грудных отведениях признаков инфаркта нет, потому что проекция высоких отделов передней и боковой стенок располагается вне зоны расположения обычных грудных отведений;
- появление **реципрокных** изменений в отведениях V_1 и V_2 в виде высокого зубца R V_1 и V_2 , снижения интервала ST в этих отведениях и увеличения зубца T; **значительно** реже реципрокные изменения регистрируются в отведениях III и aVF;
- обнаружение прямых признаков ИМ в дополнительных грудных отведениях $V_4^3-V_6^3$ и $V_4^2-V_6^2$, т.е. в отведениях **расположенных** на 1 и 2 межреберья выше обычных V_4-V_6 .

Следует помнить при анализе отведения aVL, что зубец Q считается патологическим в этом отведении, если он $> 50\%$ амплитуды зубца RaVL.

Распространенный инфаркт миокарда передней и боковой стенок с вовлечением переднеперегородочной области и верхушки сердца

При этой локализации регистрируются следующие характерные изменения (рис. 55).

- прямые признаки инфаркта (патологические зубцы Q или QS, подъем интервала ST, уменьшение амплитуды зубца R и формирование в последующем отрицательного коронарного зубца T) в грудных отведениях с V_1 по V_6 , отведениях I и aVL, A и I по Небу и иногда в отведении II;
- реципрокные изменения (депрессия интервала ST, появление высокого положительного T, нередко увеличение амплитуды зубца R) в отведениях III, aVF;
- иногда регистрируются отрицательные зубцы U в отведениях V_{4-6} .

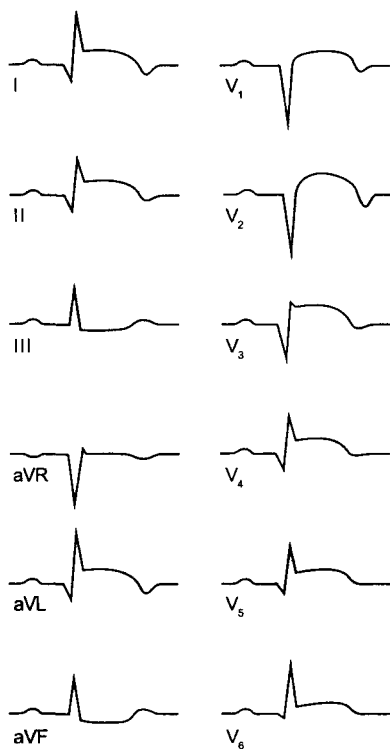


Рис. 55. Распространенный инфаркт миокарда передней и боковой стенок с вовлечением межжелудочковой перегородки и верхушки сердца.

Распространенный инфаркт миокарда передней и боковой стенок с вовлечением переднеперегородочной области и верхушки сердца протекает тяжело, часто осложняется аритмиями и формированием аневризмы сердца.

Инфаркт миокарда боковой стенки левого желудочка

Для ИМ боковой стенки характерны:

- регистрация прямых признаков (патологический зубец Q или QS, подъем интервала ST, снижение амплитуды зубца R, формирование отрицательного коронарного зубца T) в отведениях V_{5-6} , I, aVL, II и I (inferior) по Небу; следует подчеркнуть, что Q V_{5-6} считается патологическим, если его величина $> 15\%$ амплитуды R V_{5-6} или > 2 мм. Зубец Q в отведении aVL считается патологическим, если его величина $> 50\%$ амплитуды RaVL при наличии положительных зубцов PaVL и TaVL и комплекса rS в отведении VR;
- обнаружение (не всегда) реципрожных изменений в отведениях V_{1-2} (снижение сегмента ST, появление высокого положительного зубца T и увеличение амплитуды зубца R).

Высоко расположенный ИМ боковой стенки

Проявляется характерными изменениями ЭКГ (патологический зубец Q, смещение интервала ST вверх от изолинии, снижение амплитуды зубца R) только в отведении aVL (рис. 56).

Глубокий зубец Q в отведении aVL может наблюдаться не только при ИМ боковой стенки левого желудочка, но и при резко выраженной вертикальной электрической позиции. Для вертикальной электрической позиции сердца характерны:

- сочетание глубокого зубца QaVL с отрицательными PaVL и TaVL;
- сходство ЭКГ в определенных отведениях — соотношение зубцов желудочкового комплекса в отведениях aVL и I напоминает ЭКГ в отведениях V_{1-2} , а желудочковые комплексы в отведениях aVF и III сходны с ЭКГ в отведениях V_5 и V_6 .

Инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка

Различают следующие локализации ИМ в области задней стенки: заднедиафрагмальный (нижний), заднебазальный, заднебоковой (или нижнебоковой), распространенный задний (заднедиафрагмальный, заднебазальный и боковой).

Заднедиафрагмальный инфаркт миокарда (или инфаркт нижней стенки левого желудочка)

При этой локализации ИМ поражаются преимущественно нижние отделы задней стенки, прилежащие к диафрагме, поэтому такое расположение инфаркта нередко называют инфарктом нижней стенки. Иногда при заднедиафрагмальном инфаркте процесс распространяется на заднюю часть МЖП.

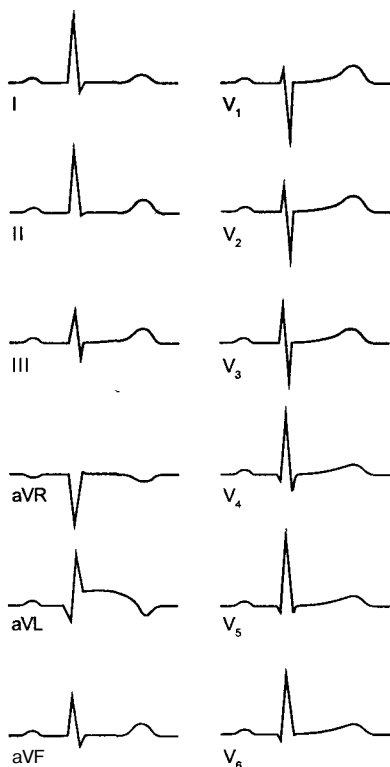


Рис. 56. Инфаркт миокарда высоких отделов боковой стенки левого желудочка. Патологический зубец Q, подъем интервала ST, уменьшение амплитуды зубца R в отведении aVL.

Заднедиафрагмальный (нижний) ИМ развивается при окклюзии проксимальных отделов правой коронарной артерии.

ЭКГ-признаками заднедиафрагмального (нижнего) ИМ являются:

- наличие прямых признаков инфаркта (патологического зубца Q или QS, уменьшения амплитуды зубца R, подъема интервала ST, отрицательного коронарного зубца T) в отведениях II, III, aVF, D по Небу, причем наибольшая роль в диагностике заднедиафрагмального инфаркта принадлежит отведению aVF;
- появление **реципрочных** изменений ЭКГ в отведениях I, aVL, V₁–V₃ (депрессия сегмента ST, высокий положительный зубец T);
- увеличение амплитуды зубца R в отведении aVR > 1 мм (признак непостоянный).

Важнейшую роль в ЭКГ-диагностике заднедиафрагмального (нижнего) ИМ играет правильная оценка зубца Q в отведениях III и aVF.

В. Н. Орлов (1983) приводит следующие критерии патологического зубца Q в отведениях III и aVF:

- ширина зубца Q > 0.03 с;
- глубина зубца Q $> 1/2$ амплитуды зубца R в тех же отведениях, однако, в отведении aVF при несомненном инфаркте может наблюдаться зубец Q $< Y$, RaVF, особенно в рубцовой стадии инфаркта;
- патологический зубец Q_{III}, характерный для ИМ, обязательно сочетается с патологическим зубцом Q_{aVF};
- патологический зубец Q_{III} обязательно сочетается с патологическим зубцом Q_{II}, при этом глубина Q_{II} $< 1/2$ R_{II}, но $> 10\%$ R_{II};
- зубцы Q_{III} и Q_{aVF}, обусловленные наличием ИМ заднедиафрагмальном отделе, никогда не исчезают и не уменьшаются во время глубокого вдоха и в вертикальном положении больного, напротив, глубокие Q_{III} и Q_{aVF}, не обусловленные инфарктом миокарда, исчезают или значительно уменьшаются во время вдоха и в вертикальном положении пациента;
- патологический зубец Q_{III aVF} нередко зазубрен или расщеплен;
- патологический зубец Q_{III aVF} скорее всего патологический, если он сочетается с отрицательным зубцом T или подъемом интервала ST, или если следующий за ним зубец R зазубрен или расщеплен.

Заднедиафрагмальный ИМ приходится дифференцировать с тромбоэмболией легочной артерии (при ней также наблюдаются глубокий зубец Q_{III} и подъем интервала ST в III отведении) и фибринозным перикардитом, при котором наблюдается подъем интервала ST в стандартных и нередко в грудных отведениях. Дифференциальная диагностика изложена в разделе «Инфарктоподобные изменения ЭКГ». ЭКГ при заднедиафрагмальном (нижнем) ИМ представлена на рис. 57

Изолированный заднебазальный (собственно задний) ИМ

При изолированном заднебазальном ИМ очаг некроза локализуется в верхней части задней стенки левого желудочка. Именно эту локализацию инфаркта и называют обычно инфарктом миокарда задней стенки. Причиной развития заднебазального ИМ является окклюзия дистальных отделов правой коронарной артерии или огибающей ветви левой коронарной артерии.

Для заднебазального ИМ характерны следующие ЭКГ-признаки

- появление реципрокных изменений преимущественно в грудных отведениях V₁₋₃, иногда в отведении A по Небу (увеличение зубца R, депрессия интервала ST, формирование высоких положительных зубцов T); увеличение зубца R в отведениях V₁₋₃ приводит к тому, что соотношение R/S V₁₋₃ ≥ 1 , характерно также уширение зубца R V₁ ≥ 0.04 с;
- регистрация прямых признаков ИМ (патологического зубца O подъема интервала ST, отрицательного зубца T) только в допотентных отведениях V₇₋₉, отведении D по Небу или в допотентных отведениях по Слопаку

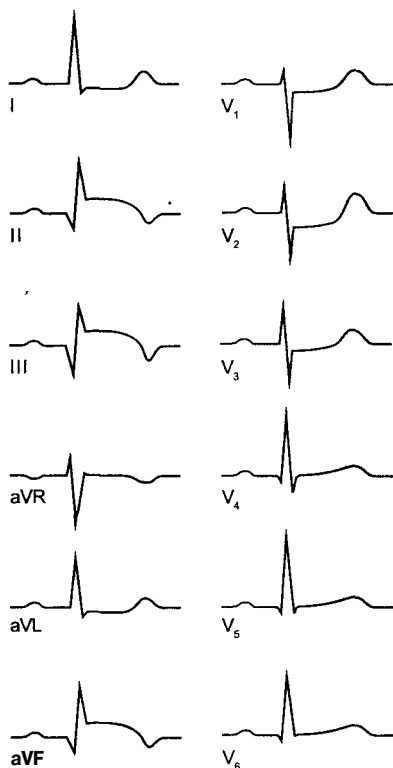


Рис. 57. Заднедиафрагмальный (нижний) инфаркт. Прямые признаки инфаркта (патологический зубец Q, подъем интервала ST, формирование отрицательного зубца T) в отведениях II, III, aVF, реципрокные изменения (депрессия интервала ST, высокий положительный зубец T) в отведениях I, aVL, V₁, V₂, V₃.

При анализе дополнительных отведений V₇–V₉ следует учитывать, что в этих отведениях и в норме имеется глубокий зубец Q (иногда до 1/2 амплитуды зубца R), но ширина его никогда не превышает 0.03 с. При заднебазальном инфаркте ширина зубца Q V₇–V₉ > 0.03 с.

Дополнительные отведения по Слопаку регистрируются следующим образом. Желтый электрод накладывается на левую руку, красный электрод — во II межреберье у левого края грудины, далее по среднеключичной линии, передней и средней аксиллярной линиям. При заднебазальном ИМ при записи отведений по Слопаку может выявляться зубец Q в отведениях V₁–V₃.

На рис. 58 представлена ЭКГ при заднебазальном инфаркте миокарда

Инфаркт миокарда задней стенки часто сопровождается нарушением атрио-вентрикулярной проводимости (а-в-блокады различной степени).

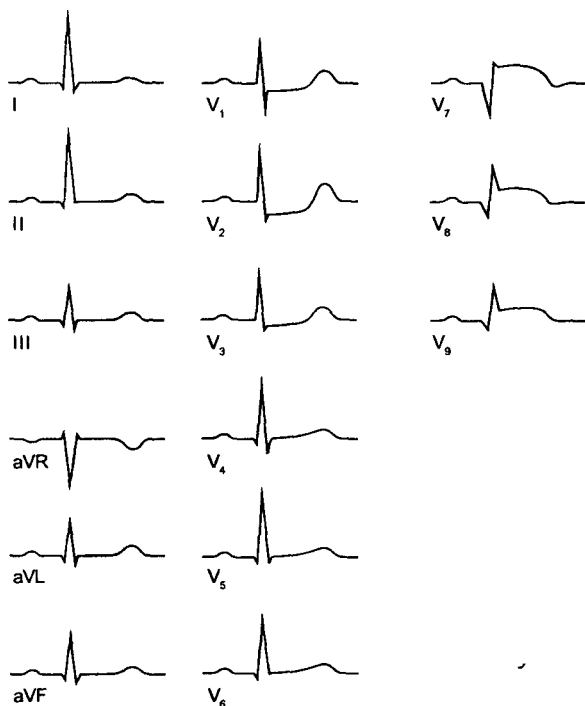


Рис. 58. Заднебазальный инфаркт миокарда (пояснения в тексте).

Заднебоковой (нижнебоковой) инфаркт миокарда

Заднебоковой ИМ развивается при окклюзии огибающей ветви левой коронарной артерии. Типичные (прямые) признаки **инфаркта** (патологические зубцы Q или QS, подъем интервала ST, **снижение** амплитуды зубца R, отрицательный коронарный T) появляются в отведениях III, II, aVF, V₅₋₆, D по Небу; **реципрокные** изменения (увеличение амплитуды зубца R, депрессия интервала ST и высокий положительный зубец T) регистрируются в отведениях V₁-V₃.

Распространенный задний инфаркт миокарда (с вовлечением заднедиафрагмальных, заднебазальных и боковых отделов миокарда левого желудочка)

При распространенном заднем инфаркте с вовлечением боковых отделов прямые признаки инфаркта (патологические зубцы Q или QS, подъем интервала ST, уменьшение амплитуды зубца R, формирование в последующем отрицательного коронарного T) регистрируются в отведениях III, II, aVF, V_5-V_6 , V_7-V_9 , а реципрокные изменения (депрессия интервала ST, увеличение амплитуды зубцов R и T) в отведениях V_1-V_3 . Нередко также регистрируется смещение интервала ST книзу от изолинии в I отведении.

Инфаркт миокарда передней и задней стенок левого желудочка

При наличии одновременно ИМ в области передней и задней стенок выявляются ЭКГ-признаки одного или обоих очагов некроза. Прямые признаки инфаркта (патологический зубец Q или QS, подъем интервала ST) обнаруживаются в отведениях V_1-V_4 , I, A по Небу (за счет поражения передней стенки левого желудочка) и в отведениях III, aVF, D по Небу, V_7-V_9 (за счет поражения задней стенки левого желудочка). ЭКГ-признаки некроза одной локализации могут доминировать над ЭКГ-проявлениями другой локализации. В редких случаях ЭКГ может не обнаружить признаков инфаркта и оказаться неизменной (за счет «взаимного влияния» и уравнивания потенциалов передней и задней стенок).

Инфаркт миокарда правого желудочка

Изолированный инфаркт миокарда правого желудочка встречается в клинической практике очень редко. Обычно инфаркт миокарда правого желудочка сочетается с инфарктом задней стенки левого желудочка. ЭКГ-признаками инфаркта миокарда правого желудочка являются.

- подъем интервала ST, патологический зубец Q или QS в отведениях $V_{3R}-V_{4R}$ (для регистрации ЭКГ в этих отведениях грудной электрод устанавливают справа от грудины в точках, соответствующих обычным позициям в V_3 и в V_4); в этих же отведениях может быть зарегистрирован и отрицательный зубец T; иногда типичные признаки ИМ выявляются в отведениях $V_{5R}-V_{6R}$, а также в отведениях $V_{3R}^2-V_{4R}^2$, снятых на ребро выше;
- реципрокное снижение интервала ST в отведениях V_7-V_9 (признак непостоянный)

При сочетании инфаркта миокарда правого желудочка с инфарктом задней стенки левого желудочка (заднедиафрагмальным) вышеизложенная ЭКГ-симптоматика в отведениях сочетается с подъемом сегмента ST или патологическими зубцами Q или QS в отведениях I, III, aVF.

ЭКГ-диагностика ИМ правого желудочка не всегда убедительна. В постановке диагноза ИМ правого желудочка большое внимание уделяется внезапному появлению признаков правожелудочковой недостаточности или тотальной сердечной недостаточности.

Инфаркт миокарда предсердий

Изолированный ИМ предсердий не встречается. Обычно речь идет о распространении ИМ левого желудочка на предсердия. Основными ЭКГ-признаками ИМ предсердий являются:

- острое появление нарушений сердечного ритма — мерцания итрепетания предсердий, предсердной экстрасистолии, суправентрикулярной или атриовентрикулярной блокады;
- подъем интервала PQ выше изолинии в отведениях II, III, aVF, V₁, V₂ (обычно эти изменения наблюдаются при инфаркте правого или обоих предсердий);
- снижение интервала PQ в отведениях II, III или подъем интервала PQ в отведениях I, aVL, V₅–V₆ (эти изменения наблюдаются при ИМ левого предсердия);
- зазубренность, уширение, двухвершинность зубца P.

Наряду с этим существует точка зрения (В. Н. Орлов, 1983 и др.), что дифференциация инфарктов миокарда правого и левого предсердий невозможна по данным ЭКГ и, следовательно, при подъеме интервала PQ нужно говорить просто об ИМ предсердий, а снижение интервала PQ считать реципрокными изменениями. Следует учесть, что на инфаркт предсердий может указывать смещение интервала PQ (подъем или депрессия) не меньше, чем на 1.5 мм, и эти изменения должны сохраняться на ЭКГ дольше 1 недели.

Инфаркт сосочковых мышц

Чаше поражается задняя сосочковая мышца по сравнению с передней. Обычно инфаркт сосочковой мышцы не является изолированным, а сочетается с инфарктом миокарда передней или задней стенок левого желудочка. Достоверных ЭКГ-признаков инфаркта сосочковых мышц не существует. Рекомендуется учитывать следующие клинические и ЭКГ-проявления, которые позволяют предположить инфаркт сосочковых мышц:

- постепенное отклонение электрической оси сердца вправо у больных с уже диагностированным инфарктом миокарда передней или задней стенки левого желудочка;
- появление различных нарушений сердечного ритма, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости;
- быстрое развитие митральной недостаточности, о чем свидетельствует появление грубого систолического шума в области верхушки сердца, который проводится в левую подмышечную впадину;
- обнаружение нарушений движения створок митрального клапана и митральной регургитации при эхокардиографическом исследовании.

ЭКГ-диагностика ИМ на фоне блокады ножек пучка Гиса

ЭКГ-диагностика ИМ при блокаде ножек пучка Гиса может быть затруднительна в связи с деформацией желудочкового комплекса, смещением интервала ST и изменением направленности волны Т при блокаде ножек пучка Гиса, особенно левой ножки.

ЭКГ-диагностика ИМ передней и боковой стенки на фоне блокады левой ножки пучка Гиса

Наиболее информативные ЭКГ-признаки ИМ передней и боковой стенки левого желудочка на фоне блокады левой ножки пучка Гиса представлены в табл. 53. Информативность этих признаков доказана многоцентровыми исследованиями MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size, Hands, 1988) и GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, 1996).

ЭКГ-картина ИМ передней и боковой стенки на фоне блокады левой ножки пучка Гиса представлена на рис. 59.

Табл. 53. ЭКГ-диагностика переднего и бокового ИМ на фоне блокады левой ножки пучка Гиса

Электрокардиографические критерии	
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	Инфаркт миокарда на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса
1 Комплекс QRS уширен, > 0.12 с	1 Появление зубца QS в отведениях V_5, V_6 (признак некроза боковой стенки) или хотя бы небольшого зубца Q или комплекса rS или ранней зазубрины на восходящем колене зубца R в отведениях I, aVL, V_5, V_6 (признаки некроза боковой и передней стенки). Зазубренность восходящего колена зубца S хотя бы в 2 отведениях из V_3-V_5
2 Широкие деформированные желудочковые комплексы типа R с расщепленной и широкой вершиной и временем внутреннего отклонения > 0.08 с в отведениях V_5, V_6, I, aVL	2. Наличие глубоких зубцов S или выраженная зазубренность комплекса QRS в отведениях V_5, V_6 (признак поражения боковой стенки)
3 Широкие деформированные желудочковые комплексы типа QS или rS с расщепленной или широкой вершиной S в отведениях V_1, V_2, III, aVF	3 Отсутствие последовательного увеличения амплитуды зубца R или его снижение от V_1 к V_4
4 Отсутствие зубцов Q и S в отведениях V_5, V_6, I, aVL	4 Распространение зубца QS до отведений V_4, V_5
5 Смещение ST вниз с отрицательным несимметричным зубцом Т в отведениях V_5, V_6, I, aVL	5 Отсутствие депрессии интервала ST или даже его подъем ≥ 1 мм в отведениях I, aVL, V_4-V_6 и конкордантное снижение ST в отведениях V_1-V_3
6 Смещение ST вверх с высоким несимметричным зубцом Т в отведениях V_1, V_2, III, aVF	6 Появление отрицательных зубцов Т в отведениях V_1-V_4

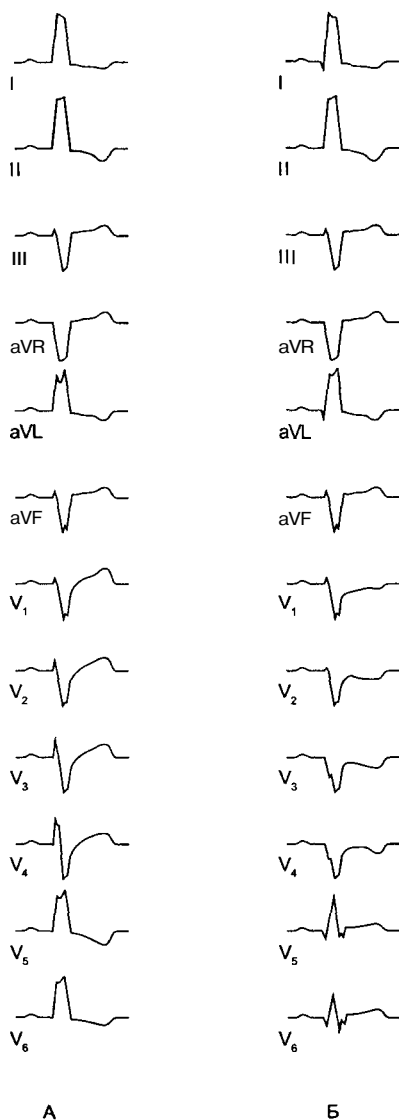


Рис. 59. ЭКГ при блокаде левой ножки пучка Гиса (А) и инфаркте миокарда передне-боковой стенки на фоне блокады левой ножки пучка Гиса (Б).

ЭКГ-диагностика нижнего (заднедиафрагмального) ИМ на фоне блокады левой ножки пучка Гиса

Нижний (заднедиафрагмальный) ИМ на фоне блокады левой ножки пучка Гиса можно диагностировать на основании следующих признаков.

- появление зубца QS не только в отведениях III и aVF (в этих отведениях он может регистрироваться при блокаде левой ножки пучка Гиса без ИМ), но и в отведении II (в этом отведении при блокаде левой ножки пучка Гиса зубец QS отсутствует);
- появление в отведениях II, III, aVF перед широким зубцом R даже небольшого зубца Q или ранней зазубрины на восходящем колене зубца R (это считается эквивалентом зубца Q);
- депрессия сегмента ST в отведениях III, aVF (для блокады левой ножки пучка Гиса характерен подъем интервала ST в этих отведениях);
- появление отрицательного зубца T в отведениях II, aVF (при блокаде левой ножки пучка Гиса в этих отведениях зубец T положителен).

ЭКГ-диагностика ИМ при полной блокаде правой ножки пучка Гиса

ЭКГ-диагностика ИМ при полной блокаде правой ножки пучка Гиса обычно несложна, основные признаки представлены в табл. 54.

ЭКГ-картина переднебокового инфаркта с вовлечением верхушки и МЖП представлена на рис. 60.

При диагностике ИМ на фоне блокады ножек пучка Гиса целесообразно учитывать следующие положения:

- внезапное возникновение блокады ножек пучка Гиса (без предшествовавшего постепенного удлинения внутрижелудочковой проводимости на предыдущих электрокардиограммах) у больного ИБС может быть обусловлено развитием ИМ;
- динамическое наблюдение за ЭКГ в течение 1–2 недель позволяет более точно диагностировать ИМ на фоне предшествовавшей блокады ножек пучка Гиса;
- диагноз инфаркта иногда позволяет подтвердить появление желудочковых экстрасистол, которые имеют вид q(Q)R или q(Q)RS в отведениях, характерных для ИМ той или иной локализации. Такие экстрасистолы могут появляться на фоне блокады ножек пучка Гиса;
- необходимо обязательно проводить исследование крови на содержание биомаркеров некроза миокарда.

Псевдоинфарктные изменения электрокардиограммы

К псевдоинфарктным относят изменения электрокардиограммы, напоминающие инфарктные, но не обусловленные инфарктом миокарда. **Инфарктоподобные** изменения ЭКГ необходимо дифференцировать от истинно инфарктных изменений ЭКГ.

Наиболее часто приходится дифференцировать изменения ЭКГ при следующих заболеваниях.

Табл. 54. ЭКГ-диагностика ИМ при полной блокаде правой ножки пучка Гиса

Электрокардиографические критерии	
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	Инфаркт миокарда на фоне полной блокады правой ножки пучка Гиса
1 Комплекс QRS уширен, $> 0,12$ с	1 Появление зубца QS в отведениях V_5, V_6 (признак некроза боковой стенки) или хотя бы небольшого зубца Q или комплекса rS или ранней зазубрины на восходящем колене зубца R в отведениях I, aVL, V_5, V_6 (признаки некроза боковой и передней стенки) Зазубренность восходящего колена зубца S хотя бы в 2 отведениях из V_3-V_5
2 Широкие деформированные желудочковые комплексы типа R с расщепленной и широкой вершиной и временем внутреннего отклонения $> 0,08$ с в отведениях V_5, V_6, I, aVL	2 Наличие глубоких зубцов S или выраженная зазубренность комплекса QRS в отведениях V_5, V_6 (признак поражения боковой стенки)
3 Широкие деформированные желудочковые комплексы типа QS или rS с расщепленной или широкой вершиной S в отведениях V_1, V_2, III, aVF	3 Отсутствие последовательного увеличения амплитуды зубца R или его снижение от V_1 к V_4
4 Отсутствие зубцов Q и S в отведениях V_5, V_6, I, aVL	4 Распространение зубца QS до отведений V_4, V_5
5 Смещение ST вниз с отрицательным несимметричным зубцом T в отведениях V_5, V_6, I, aVL	5 Отсутствие депрессии интервала ST или даже его подъем $[>=] 1$ мм в отведениях I, aVL, V_4-V_6 и конкордантное снижение ST в отведениях V_1-V_3
6 Смещение ST вверх с высоким несимметричным зубцом T в отведениях V_1, V_2, III, aVF	6 Появление отрицательных зубцов T в отведениях V_1-V_4

Тромбоэмболия легочной артерии

При ТЭЛА появляются изменения ЭКГ, напоминающие ИМ заднедиафрагмальной области, что выражается в появлении зубца QIII и смещении интервала ST вверх в отведениях III, aVF.

Дифференциальная диагностика ЭКГ-изменений при ТЭЛА и заднедиафрагмальном инфаркте представлена в табл. 55.

Острый (фибринозный) перикардит

При остром перикардите наблюдается сопутствующее поражение субэпикардиальных слоев миокарда, что проявляется в смещении интервала ST вверх от изолинии с последующим формированием отрицательного зубца T. Указанные ЭКГ-изменения требуют дифференциальной диагностики с ЭКГ-изменениями при ИМ. Дифференциально-диагностические различия заключаются в следующем.

- при сухом перикардите подъем интервала ST и отрицательные зубцы T регистрируются почти во всех стандартных, усиленных однополюсных отведениях от конечностей и в большинстве грудных отведений, что объясняется большой площадью поражения субэпи-

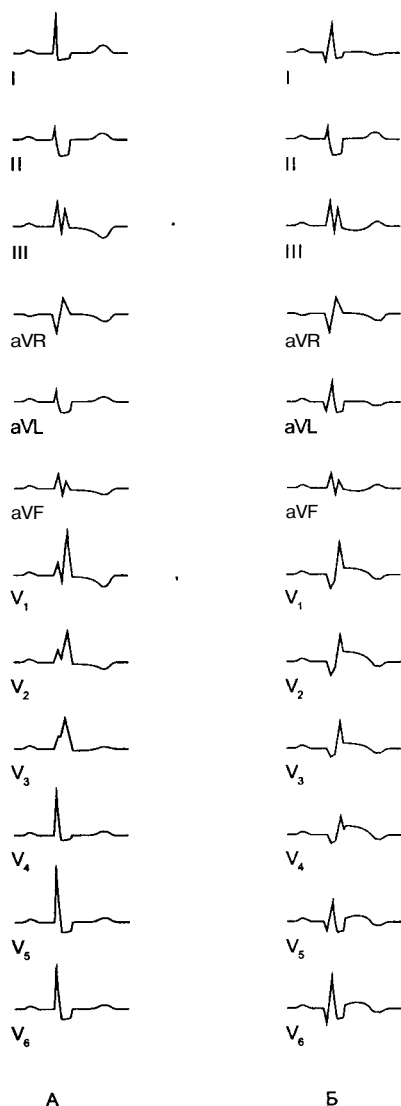


Рис. 60. ЭКГ при блокаде правой ножки пучка Гиса (А) и инфаркте миокарда передне-боковой стенки с вовлечением верхушки и межжелудочковой перегородки на фоне блокады правой ножки пучка Гиса (Б).

Табл. 55. Дифференциальная диагностика ЭКГ-изменений при ТЭЛА и заднедиафрагмальном инфаркте миокарда

ТЭЛА	Заднедиафрагмальный инфаркт миокарда
1 Глубокий зубец Q в отведении III, его ширина не $> 0,03$ с, отсутствует глубокий зубец Q в отведениях II и aVF	1 Глубокий зубец Q в отведениях III, II и aVF, его ширина $> 0,03$ с
2 Интервал ST смещен вверх в отведениях III, aVF, V_{1-2} и книзу в отведениях I, II, V_{4-6}	2 Интервал ST смещен вверх в отведениях II, III, aVF и книзу в отведениях I, V_1-V_2
3 Имеется глубокий S в отведении I	3 Глубокий S в отведении I не характерен для неосложненного ИМ
4 Перегрузка правого предсердия и появление высокого, не расширенного зубца R в II, III, aVF, иногда V ₁	4 нет перегрузки правого предсердия и увеличения зубца R в отведениях II, III, aVF, V_1
5 Возможно отклонение электрической оси сердца вправо, что проявляется глубоким S I и высоким R III	5 отклонение электрической оси сердца вправо не характерно

кардиальных слоев миокарда; при ИМ подъем интервала ST наблюдается лишь в тех отведениях, которые отражают нарушения кровообращения в соответствующих отделах миокарда;

- подъем интервала ST при перикардите носит конкордантный, а при ИМ дискордантный характер;
- при перикардите характерна вогнутость смещенного вверх интервала ST;
- при перикардите отсутствует патологический зубец Q, столь характерный для ИМ;
- изменения интервала ST при перикардите исчезают более медленно по сравнению с инфарктом миокарда;
- при перикардите инверсия зубца T появляется после возвращения ST к изолинии, при инфаркте — до нормализации интервала ST.

Миокардиты

При миокардитах смещение интервала ST книзу и появление отрицательного зубца T (несимметричного) наблюдаются во многих ЭКГ-отведениях, характерны нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. В отличие от ИМ, отсутствуют патологические зубцы Q (однако при тяжелом диффузном миокардите **Абрамова-Фидлера** возможно появление патологического зубца Q в отдельных отведениях в связи с появлением участков некроза) и дискордантность смещения интервала ST. Выраженность изменений ЭКГ при миокардитах зависит от тяжести поражения миокарда. Более подробно изменения ЭКГ при этих заболеваниях изложены в гл. «Болезни миокарда».

Синдром ранней реполяризации миокарда желудочков

Синдром ранней реполяризации миокарда желудочков встречается чаще у здоровых людей, однако может быть и при некоторых заболеваниях миокарда. Синдром ранней реполяризации наблюдается у лиц молодого возраста, и ЭКГ-изменения при этом синдроме могут быть сходны с ЭКГ-проявлениями ИМ в связи со смещением интервала ST кверху от изолинии. В основе синдрома лежит преждевременная реполяризация субэпикардиальных участков миокарда. Для синдрома ранней реполяризации миокарда характерны следующие ЭКГ-признаки (O'Keefe и соавт., 1994).

- подъем и вогнутость смещенного кверху интервала ST; высокое расположение точки J (место перехода комплекса QRS в интервал ST);
- отчетливая зазубрина в конечной части комплекса QRS, переходящей в интервал ST, т.е. в точке J;
- симметричные высокие зубцы T;
- отсутствие реципрокных изменений интервала ST;
- появление вышеописанных изменений чаще всего в отведениях V_2-V_5 , редко в отведении V_6 , иногда в отведениях II, III, aVF.

ЭКГ при синдроме ранней реполяризации представлена на рис. 61.



Рис. 61. ЭКГ в отведении V_4 при синдроме ранней реполяризации миокарда желудочков.

Кардиомиопатии

При дилатационной кардиомиопатии наблюдаются выраженные изменения ЭКГ. Обычно регистрируются снижение амплитуды и негативность зубца T и снижение интервала ST в нескольких грудных и реже стандартных отведениях, в некоторых случаях эти изменения наблюдаются во всех отведениях. Указанные изменения следует дифференцировать с ЭКГ-изменениями при ИМ. При этом следует учесть, что при ИМ с зубцом Q, в отличие от кардиомиопатии, характерны появление патологического зубца Q и подъем интервала ST с последующим снижением до изолинии и появлением отрицательного зубца T. Труднее проводить дифференциальную диагностику ЭКГ-изменений

при кардиомиопатии с инфарктом миокарда без зубца Q, для которого характерны снижение интервала ST и появление отрицательного зубца T. Необходимо учитывать более выраженную динамичность изменений ЭКГ и симметричность отрицательных зубцов T при ИМ без зубца Q, а также данные эхокардиографического исследования (выраженная дилатация полостей) и перфузионной сцинтиграфии миокарда. Кроме того, принимаются во внимание увеличение СОЭ, повышение температуры тела, наблюдаемые при ИМ и нехарактерные для кардиомиопатии.

При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии на ЭКГ появляются глубокие зубцы в отведениях V_3-V_5 , что обусловлено гипертрофией миокарда МЖП и левого желудочка. Однако в отличие от ИМ, зубцы не широкие (не превышают 0.03 с), нет подъема интервала ST.

«Неинфарктный» зубец Q (неширокий) нередко наблюдается также при амилоидозе, опухолях сердца, прогрессирующей мышечной дистрофии, склеродермическом поражении миокарда, саркоидозе, аномалиях коронарных артерий.

Данные других методов инструментального исследования при инфаркте миокарда

Эхокардиография

Двухмерная Эхокардиография играет важную роль в диагностике ИМ. С помощью этого метода выявляется важнейший признак ИМ — нарушения локальной кинетики миокарда левого или правого желудочков. Нарушения локальной кинетики (сократимости) миокарда соответствуют распространенности некроза и могут проявляться как гипокинезия, акинезия, дискинезия, гиперкинезия. Наиболее характерны гипокинезия и акинезия, но могут выявляться также сегменты с компенсаторной избыточной сократимостью. Локальные нарушения сократимости гораздо чаще обнаруживаются при ИМ с зубцом Q по сравнению с инфарктом миокарда без зубца Q.

Основными эхокардиографическими признаками ИМ правого желудочка являются следующие (В. А. Крыжановский, 2001):

- снижение сократительной способности и дилатация правого желудочка, признаки перегрузки «объемом»;
- признаки недостаточности трехстворчатого клапана в связи с дилатацией правого фиброзного кольца;
- дилатация правого предсердия, обусловленная повышением в нем давления в результате обратного тока крови из правого желудочка;
- выпячивание межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия в связи с повышенным давлением в правом предсердии;
- дилатация нижней полой вены, которая не спадается во время вдоха, что обусловлено повышением давления в правом предсердии.

Очень малые размеры некроза могут не выявляться при эхокардиографическом исследовании. Эхокардиография позволяет оценить распространенность инфаркта и состояние сократительной функции миокарда путем оценки фракции выброса, а также такие осложнения острого ИМ, как образование пристеночных тромбов в полостях сердца, аневризмы сердца, разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв сосочковых мышц. Эхокардиография может в определенной степени помочь в дифференциальной диагностике ИМ с заболеваниями, при которых проявляются инфарктоподобные изменения ЭКГ, в частности, при ТЭЛА, расслаивающей аневризме аорты, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии.

Для ТЭЛА в отличие от нижнедиафрагмального ИМ, характерно появление при доплерографии легочной артерии клапанной регургитации и диастолического градиента вследствие легочной гипертензии. Кроме того, при ТЭЛА может наблюдаться диффузная гипокинезия правого желудочка, в то время как при нижнедиафрагмальном ИМ левого желудочка с распространением на правый желудочек обнаруживается нарушение локальной кинетики задних и заднесептальных сегментов левого желудочка в сочетании с локальными нарушениями сократимости правого желудочка.

Существуют также эхокардиографические различия между инфарктом миокарда и расслаивающей аневризмой аорты. Для ИМ характерно нарушение локальной кинетики, а для расслаивающей аневризмы аорты — расширение восходящего отдела, двойной контур стенки аорты. Чувствительным методом диагностики расслаивания стенки аорты является также пищеводная Эхокардиография.

Для дилатационной кардиомиопатии, в отличие от ИМ, характерны следующие эхокардиографические признаки: диффузные нарушения сократимости, дилатация всех камер сердца, «шарообразная» форма сердца.

Гипертрофическая кардиомиопатия отличается от ИМ выраженным утолщением стенок левого желудочка, гипертрофией МЖП, нормальной кинетикой левого желудочка.

Важная роль эхокардиографии при ИМ заключается также в том, что ЭхоКГ исследование в динамике позволяет оценить степень патологического ремоделирования левого желудочка. Процесс ремоделирования вовлекает некротизированные и неповрежденные участки миокарда и вызывает дилатацию левого желудочка.

Радиоизотопная сцинтиграфия миокарда

Наибольшее диагностическое значение имеет сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом, который накапливается только в зоне некроза («горячее пятно»). В погибающих кардиомиоцитах резко увеличивается содержание кальция, с которым взаимодействует технеций пирофосфат. Радиоизотопная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирофосфатом выявляет острый ИМ только в том случае, если масса омертвевшей ткани не менее 3 г. Радиоактивный технеций начинает накапливаться

в зоне некроза через 12–24 ч от начала ангинозного приступа, максимальное накопление изотопа отмечается между 24-м и 48-м часами от начала болей. Следует также учесть, что накопление радиоактивного технеция может происходить также в рубцовой ткани хронической аневризмы сердца. Проба с технецием положительна в течение 1–2 недель от начала заболевания.

При оценке результатов сцинтиграфии миокарда с технецием следует учитывать, что накопление этого вещества в миокарде может происходить при кардиомиопатиях, опухолях и травмах сердца и даже при нестабильной стенокардии, однако при ИМ накопление изотопа более интенсивное. Чувствительность метода при трансмуральном инфаркте около 95%, некрозы в области задней стенки левого желудочка накапливают изотоп менее интенсивно и потому выявляются хуже. Чувствительность сцинтиграфии миокарда с помощью изотопа технеция при субэндокардиальном инфаркте значительно ниже по сравнению с инфарктом миокарда с зубцом Q.

Радиоизотопное сканирование миокарда с радиоактивным таллием ^{201}Tl основано на том, что этот изотоп накапливается только жизнеспособным миокардом и не накапливается в очагах некроза. Следовательно, ИМ характеризуется появлением так называемых «холодных» очагов. Сцинтиграфия с таллием выявляет дефекты накопления изотопа («холодные очаги») в первые 6 ч от начала ангинозного приступа, после чего чувствительность значительно снижается. Однако сцинтиграфия миокарда с таллием может выявить снижение накопления изотопа миокардом не только при ИМ, но и при стенокардии, что снижает роль этого метода в диагностике ИМ. Поэтому наибольшее распространение сцинтиграфия миокарда с таллием получила в диагностике участков ишемии миокарда при нагрузочных тестах при стабильной стенокардии.

Таким образом, радиоизотопная сцинтиграфия миокарда имеет вспомогательное значение в диагностике ИМ и обычно рекомендуется при неубедительных ЭКГ-данных. Однако результаты радиоизотопной сцинтиграфии миокарда с технецием и таллием должны учитываться в комплексе с результатами исследования крови на биомаркеры некроза миокарда и, конечно, сопоставляться с данными клинического обследования больных.

Позитронная эмиссионная томография миокарда

Этот метод исследования миокарда использует короткоживущие изотопы, например, 18-F-дезоксиглюкозу, позволяет оценить перфузию миокарда в различных отделах, сделать заключение о его жизнеспособности и выявить очаги некроза и ишемии.

Магнитнорезонансная томография

Этот метод позволяет выявлять участки ишемизированного миокарда, так как интенсивность сигналов, поступающих от них, значительно отличается от интенсивности сигналов, получаемых от здоро-

вого миокарда. Кроме того, с помощью магнитнорезонансной томографии можно отдельно оценить состояние эндокарда, миокарда, перикарда, выявить участки рубцовой ткани, внутрисердечные тромбы, аневризму сердца.

Компьютерная томография

Компьютерная томография позволяет оценить размеры сердца, его полостей, гипертрофию миокарда, выявить аневризму, внутрисердечные тромбы.

Следует заметить, что методы радиоизотопной скинтиграфии, позитронной эмиссионной томографии дороги, требуют специального оборудования, разумеется, не являются рутинными и, как правило, применяются в крупных, специализированных учреждениях.

Инфаркт миокарда без зубца Q

В настоящее время принято различать на основании электрокардиографических данных ИМ с зубцом Q и ИМ без зубца Q (в английской терминологии, соответственно, «Q-wave» или «non-Q wave myocardial infarction»).

Инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-инфаркт миокарда) характеризуется появлением зубца Q или QS. Ранее придавалось большое значение различию между зубцами Q и QS, т.к. инфаркт с зубцом QS считался трансмуральным, а с зубцом Q — крупноочаговым нетрансмуральным. Сейчас ИМ с зубцом Q и ИМ с зубцом QS объединены одной рубрикой «трансмуральный инфаркт миокарда». Следовательно, термин Q-инфаркт миокарда соответствует трансмуральному инфаркту, который объединяет крупноочаговый нетрансмуральный и трансмуральный инфаркты. Установлено, что глубина Q не всегда коррелирует с глубиной поражения миокарда, а зубец QS не всегда отражает трансмуральный характер поражения. Levme, Phillips (1951), Cook (1958) показали, что не всегда трансмуральный инфаркт сопровождается появлением зубца QS или даже Q. Эти данные указывают на целесообразность объединения трансмуральных и нетрансмуральных инфарктов термином Q-инфаркт миокарда.

Термином инфаркт миокарда без зубца Q (non-Q-инфаркт миокарда) объединены две формы мелкоочагового инфаркта: субэндокардиальный и интрамуральный. Субэндокардиальные инфаркты захватывают внутреннюю треть толщины стенки желудочка. Следует обратить внимание, что обозначать субэндокардиальный ИМ как мелкоочаговый не всегда правильно, так как он может быть достаточно обширным (распространенным) и протекать тяжело. Детальное изучение патогенеза и клинической картины инфарктов миокарда без зубца Q установило значительные их отличия от ИМ с зубцом Q. Это подчеркивает необходимость выделения ИМ без зубца Q в особую группу.

Частота non-Q-инфаркта миокарда за последние 10 лет увеличилась, он составляет около 50% всех острых инфарктов миокарда, а некоторые исследователи приводят цифру 71% (Тамберелла, Уорнер,

2000). Такой значительный рост объясняется, с одной стороны, более ранним и достоверным выявлением ИМ путем определения в крови уровня современных биомаркеров некроза миокарда — тропонинов и массы КФК-МВ, с другой стороны, быстрым применением методов восстановления коронарного кровотока — тромболитической терапии и чрескожной коронарной ангиопластики.

Патогенез инфаркта миокарда без зубца Q

Патогенез ИМ без зубца Q включает те же основные факторы, которые изложены выше в разделе «Патогенез инфаркта миокарда». Однако следует отметить, что по сравнению с Q-инфарктом миокарда, инфаркт без зубца Q обычно имеет меньшую площадь и, следовательно, меньшее количество креатинфосфокиназы в крови (КФК-МВ mass), меньшую пиковую концентрацию креатинфосфокиназы, большее число функционирующих артерий в зоне некроза, которые сохраняют жизнеспособность, но могут быть названы потенциально нестабильными. Термин потенциальная нестабильность миокарда означает возможность прогрессирования некроза или развития в последующем повторного ИМ, т.к. оставшийся жизнеспособным миокард кровоснабжается пораженной коронарной артерией.

ИМ без зубца Q чаще всего возникает при спонтанном (без применения тромболитиков) восстановлении кровотока или хорошо развитых коллатералях (Grines, 1994).

Особенности клинической картины инфаркта миокарда без зубца Q

В основном, клиническая симптоматика ИМ без зубца Q аналогична клиническим проявлениям ИМ с зубцом Q. Больных беспокоит продолжительная боль в области сердца (возможны также варианты с атипичной периферической локализацией боли, в частности, в эпигастрии). Интенсивность боли различна и может широко варьировать от неприятного ощущения в груди до очень резкой, сильной боли в загрудинной области или эпигастрии. Боль может сопровождаться общим беспокойством, слабостью, потливостью, иногда тошнотой, рвотой, небольшой одышкой. При аускультации сердца определяется глухость тонов, негромкий систолический шум в области верхушки сердца, могут прослушиваться экстрасистолы. Так как ИМ без зубца Q значительно меньше по протяженности и глубине поражения, при нем реже наблюдаются артериальная гипотензия и тяжелая левожелудочковая недостаточность.

ИМ без зубца Q по сравнению с инфарктом миокарда с зубцом Q имеет лучший краткосрочный прогноз (осложнения в остром периоде наблюдаются реже, летальность в течение 1 месяца значительно меньше), однако долгосрочный прогноз приближается к прогнозу при ИМ с зубцом Q (по некоторым данным, может быть даже хуже), и показатели смертности в течение двух лет сравниваются (см. табл. 56). Кроме того, при ИМ без зубца Q чаще наблюдается постинфарктная сте-

нокардия, и чаще бывают повторные инфаркты. Указанные особенности долгосрочного прогноза объясняются наличием потенциальной нестабильности миокарда, о чем говорилось выше, и **резидуальной** ишемии в бассейне артерии, нарушение кровоснабжения по которой привело к инфаркту миокарда.

Данные ЭКГ-исследования при инфаркте миокарда без зубца Q

Наиболее характерными ЭКГ-признаками ИМ без зубца Q являются:

- отсутствие зубца Q;
- депрессия интервала ST (чаще) или подъем интервала ST (реже);
- негативность зубца Т.

Самый характерный признак — отсутствие **паталогического** зубца Q.

А. А. Сыркин (1998) объясняет это тем, что возбуждение проходит **субэндокардиальные** слои миокарда значительно быстрее, чем **субэпикардиальные**, и зубец Q не успевает сформироваться.

Вокруг зоны некроза формируются **периинфарктные** зоны повреждения и ишемии, что приводит к смещению интервала ST и изменениям зубца Т. Чаще наблюдается горизонтальное смещение интервала ST книзу от изолинии более 1 мм, как правило, в нескольких грудных отведениях, но возможна также депрессия ST и в стандартных отведениях. Смещение интервала ST книзу от изолинии отражает **субэндокардиальное** повреждение, а количество отведений, в которых оно отмечается, зависит от обширности **субэндокардиального** инфаркта. В некоторых случаях **субэндокардиальный** ИМ бывает довольно обширным. Депрессия интервала ST сохраняется на протяжении нескольких недель.

Значительно реже наблюдается смещение интервала ST вверх — у 20–30% больных с инфарктом миокарда без зубца Q.

Закономерным является изменение зубца Т, чаще всего в нескольких грудных отведениях. Зубец Т может быть отрицательным (сливающимся со сниженным интервалом ST) или двухфазным с преобладающей отрицательной фазой. Описанная электрокардиографическая картина (депрессия интервала ST, отрицательный зубец Т) характерна для ИМ с расположением некроза в **субэндокардиальной** зоне (**субэндокардиальный инфаркт**).

Если при **субэндокардиальном** инфаркте наблюдается смещение интервала ST книзу от изолинии в правых грудных отведениях, необходимо проводить **дифференциальную** диагностику с **заднебазальным** инфарктом миокарда, для которого также характерно снижение интервала ST книзу от изолинии в правых грудных отведениях. Однако при **заднебазальном** ИМ зубец Т в правых грудных отведениях высокий положительный, при **субэндокардиальном** ИМ — глубокий, отрицательный. При **заднефрагмальном** ИМ также отмечается смещение ST книзу от изолинии в правых грудных отведениях, но наряду с этим имеются патологический зубец Q_{III} и подъем интервала ST в III, II и aVF-отведениях, что не наблюдается при **субэндокардиальном** ИМ.

Существует также **вариант ИМ без зубца Q**, при котором некроз расположен в толще миокарда, не достигая ни эндокарда, ни эпикарда (**интрамуральный некроз**). Для **интрамурального ИМ** характерны следующие электрокардиографические проявления:

- отсутствие патологического зубца Q;
- формирование глубокого отрицательного зубца Т в нескольких грудных отведениях;
- удлинение электрической систолы желудочков QT.

Отрицательный зубец Т при **интрамуральном ИМ** может сохраняться несколько недель.

В диагностике ИМ без зубца Q используются клинические данные, вышеописанные ЭКГ-изменения, наличие в крови биомаркеров некроза миокарда (**тропонинов, КФК-МВ**). При этом важно учесть, что иногда у больных с первоначальным предположительным диагнозом ИМ без зубца Q патологический зубец Q может появиться спустя 3 дня после поступления больного в стационар. Поэтому, чтобы уверенно диагностировать ИМ без зубца Q, необходимо сделать повторное ЭКГ-исследование через 3 дня после сердечного приступа и убедиться в отсутствии зубца Q.

Сравнительная характеристика ИМ без зубца Q и с зубцом Q представлена в табл. 56 (В. А. Люсов, 2001, с изм.).

Табл. 56. *Сравнительная характеристика ИМ без зубца Q и с зубцом Q*

Признаки	Инфаркт миокарда без зубца Q	Инфаркт миокарда с зубцом Q
Частота	50–53% среди всех острых инфарктов	47-50% среди всех острых инфарктов
Частота тромботической окклюзии венечной артерии	10–20%	80–90%
Площадь инфаркта	Меньшая площадь по сравнению с инфарктом с зубцом Q	Более обширная по сравнению с non-Q-инфарктом
Тяжесть клинического течения	Кардиогенный шок, левожелудочковая недостаточность бывают редко	Кардиогенный шок, левожелудочковая недостаточность и другие осложнения встречаются значительно чаще
Подъем интервала ST	20–25% случаев	Практически в 100% случаев
Снижение интервала ST	75–80% случаев	Нехарактерно
Объем нестабильного миокарда (в периинфарктной зоне)	Большой, чем при инфаркте с зубцом Q	Меньший, чем при инфаркте без зубца Q
Ранние повторные инфаркты	У 15–25% больных	У 5–8% больных
Постинфарктная стенокардия	У 30–40% больных	У 15–25% больных
Смертность в течение 1 мес	3–5%	10–15%
Смертность в течение 2 лет	30%	30%

На рис. 62 представлена ЭКГ при инфаркте миокарда без зубца Q.

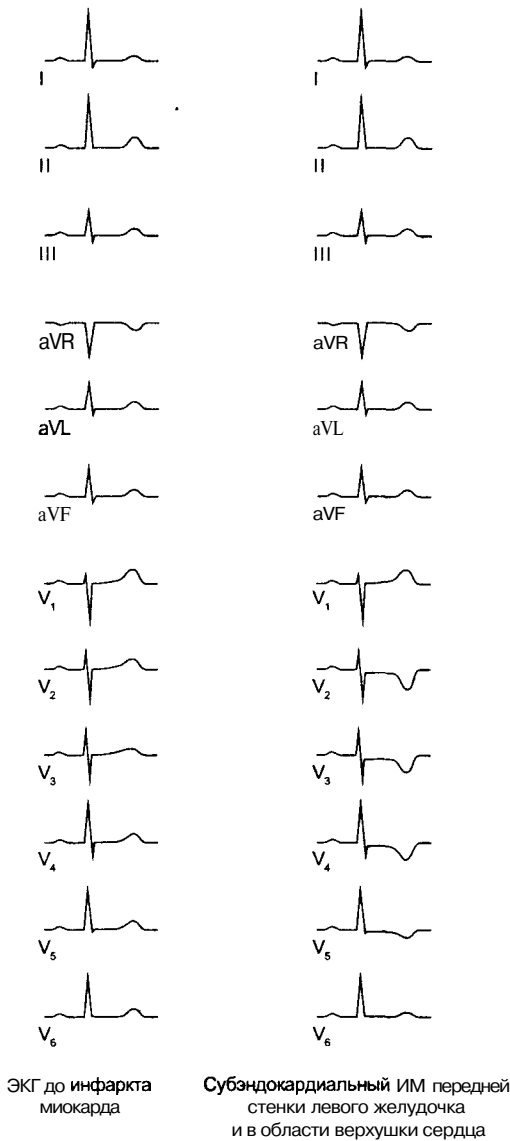


Рис. 62. ЭКГ при инфаркте миокарда без зубца Q.

Затяжной, рецидивирующий и повторный инфаркт миокарда

В настоящее время нет унифицированного определения этих видов течения инфаркта.

Затяжное течение инфаркта миокарда

М. Я. Руда и А. П. Зыско (1981) считают термины затяжное и рецидивирующее течение ИМ равнозначными и предлагают этими терминами обозначать повторное **инфарцирование**, которое наблюдается в пределах 2–2.5 месяца после начала инфаркта, т.е. в период, когда еще не наступило полное рубцевание в зоне некроза.

А. Л. Сыркин (1998) обозначает затяжным такое течение ИМ, при котором формирование новых, свежих очагов некроза продолжается свыше 48–72 ч после начала приступа. Такое определение затяжного течения ИМ представляется более приемлемым. В основе затяжного течения ИМ лежат продолжающееся распространение некроза на перинфарктную область миокарда (зоны повреждения и ишемии), а также продолжающийся **внутрикоронарный тромбоз** и **коронароспазм**. Часто затяжному течению ИМ способствуют тахикардия, аритмии, артериальная **гипертензия** или, напротив, выраженная артериальная **гипотензия**. Характерной клинической особенностью затяжного течения ИМ можно считать удлинение острейшего периода (при обычном течении ИМ длительность острейшего периода составляет от 30 мин до 2 ч) и продолжающиеся интенсивные боли в остром периоде ИМ (т.е. свыше 48–72 ч) без «светлого» промежутка, иногда от нескольких дней до 1 недели и дольше.

При затяжном течении ИМ боли в области сердца становятся многодневными, неоднократно возобновляющимися после обезболивания, трудно купируемыми. В связи с распространением зоны некроза затяжное течение ИМ может осложниться острой **левожелудочковой недостаточностью**, **кардиогенным шоком**, нарушением **атрио-вентрикулярной проводимости**, различными аритмиями, фибрилляцией желудочков. Для затяжного течения ИМ характерно длительное повышение показателей крови, отражающих **резорбционно-некротический синдром**, особенно уровень **биомаркеров** некроза миокарда (**тропонинов Т и I**, **КФК-МВ**, **КФК-МВ mass**).

Диагностировать затяжное течение ИМ позволяет также ЭКГ: увеличивается число отведений с **патогномоничными** признаками ИМ (патологическим зубцом Q, подъемом интервала ST), что свидетельствует о распространении зоны некроза.

Рецидивирующий и повторный инфаркты миокарда

Термин «рецидивирующий инфаркт миокарда» является спорным и признается не всеми. Основным возражением против термина «рецидивирующий ИМ» является то, что инфаркт заканчивается, в отличие, например, от рецидивирующего воспаления, необратимыми

изменениями (некроз, рубцевание) и не может рецидивировать, а может только повторно развиваться. Поэтому многие кардиологи считают, что правильнее было бы говорить не о рецидивирующем, а о раннем повторном ИМ. В связи с тем, что в отечественной литературе признается наличие рецидивирующего инфаркта, необходимо дать его определение.

Под рецидивирующим инфарктом следует понимать появление новых участков некроза миокарда в сроки после 72 ч до 8 недель, т.е. до окончания периода полного формирования соединительнотканного рубца.

Рецидивирующее течение следует отличать от затяжного течения. Как указывалось выше, при затяжном течении наблюдается удлинение острейшего периода ($> 48-72$ ч) и далее — острого периода без «светлого промежутка» с продолжающимся образованием новых очагов некроза.

При рецидивирующем инфаркте идет речь не о продолжающемся непрерывном образовании некрозов, а о прерывистом формировании новых некрозов в интервале 72 ч—8 недель. Новые некрозы формируются обычно после своеобразного «светлого промежутка», когда стихают боли, нормализуются в крови уровни биомаркеров некроза миокарда (прежде всего тропонина), а затем снова развивается новый инфаркт. Все это заставляет предпочесть термин «ранний повторный инфаркт» термину «рецидивирующий инфаркт миокарда».

Повторным следует называть инфаркт, возникающий после полного завершения рубцевания первого ИМ, т.е. после 2 месяцев.

Развитие рецидивирующего и повторного ИМ связано с функциональной и анатомической недостаточностью кровоснабжения сохранившегося миокарда, тяжелым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, выраженной недостаточностью коллатерального кровотока и ангиогенеза. Предполагается роль аутоиммунных механизмов в развитии рецидивирующего ИМ.

Клиническая картина рецидивирующего инфаркта миокарда

Клиническая картина рецидивирующего ИМ характеризуется тяжелым течением у большинства больных. Снова появляются типичные повторяющиеся болевые приступы за грудиной и признаки резорбционно-некротического синдрома (наибольшее значение имеет повышение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда). Важнейшим методом диагностики рецидивирующего ИМ является, конечно, ЭКГ. Могут регистрироваться следующие варианты ЭКГ-изменений:

- появление ЭКГ-признаков нового инфаркта на фоне ЭКГ-проявлений предыдущего ИМ;
- появление новых ЭКГ-признаков инфаркта миокарда и исчезновение ЭКГ-симптоматики прежних признаков ИМ;
- ложноположительная динамика ЭКГ (исчезновение или уменьшение «коронарного» зубца Т).

В связи с указанными особенностями ЭКГ при рецидивирующем ИМ особое значение приобретают динамическое ЭКГ-наблюдение, тщательный анализ предыдущих ЭКГ и повторное определение показателей **резорбционно-некротического синдрома**.

Следует подчеркнуть, что нередко рецидивирующее течение ИМ сопровождается острой **левожелудочковой недостаточностью** (при этом боли в области сердца неинтенсивные, на первый план выступает удушье — **астматический вариант течения**), нарушениями сердечного ритма и **атриовентрикулярной проводимости**.

Клиническая картина повторного ИМ

Клиническими особенностями повторного ИМ являются следующие:

- большая частота среди мужчин;
- начало острого периода с коллапса и динамического нарушения мозгового кровообращения;
- частое развитие **тромбоэмболических осложнений и гипостатических пневмоний**;
- преобладание в клинической картине явлений сердечной недостаточности, кардиогенного шока, аритмий сердца;
- **затяжное или рецидивирующее течение, длительное сохранение повышенных показателей резорбционно-некротического синдрома.**

ЭКГ-симптоматика повторного ИМ может быть отчетливой и характерной, при этом сохраняются признаки предшествовавших Рубцовых изменений в миокарде, однако иногда ЭКГ-признаки повторного инфаркта неубедительны, в этом случае особая роль в диагностике принадлежит динамическому анализу ЭКГ, эхокардиографии, определению в крови показателей биомаркеров некроза миокарда.

Особенности клинического течения инфаркта миокарда у лиц молодого возраста

Течение ИМ у лиц молодого возраста характеризуется следующими особенностями:

- чаще, чем у пожилых людей причиной ИМ являются **васкулиты и тромбоэмболии в коронарные артерии**, хотя, конечно, самой частой причиной следует считать **атеросклероз коронарных артерий**;
- чаще прослеживается роль наследственного фактора в развитии ИМ;
- провоцирующим фактором в развитии ИМ является **интенсивная физическая нагрузка**;
- очень часто прослеживается роль таких факторов риска, как **курение и алкоголизм**;
- **прединфарктное состояние** развивается реже, чем у пожилых людей и характеризуется более выраженной клинической картиной и меньшей продолжительностью; в ряде случаев **прединфарктный период вообще отсутствует**;

- начало ИМ всегда сопровождается интенсивными болями, безболевая форма или **другие** атипичные формы почти не встречаются;
- осложнения острого периода ИМ (**кардиогенный шок**, острая левожелудочковая недостаточность, разрывы миокарда, **тромбоэмболический синдром**) наблюдаются значительно реже по сравнению с лицами пожилого возраста;
- благоприятные исходы ИМ наблюдаются чаще, а летальность меньше по сравнению с лицами пожилого возраста.

Диагноз

Диагноз ИМ у большинства больных не представляет трудностей и основан на классической диагностической триаде: типичной клинической картине, данных ЭКГ, определении содержания в крови биомаркеров некроза миокарда.

Эти основные положения отражены в Диагностических критериях ИМ, подготовленных European Society of Cardiology и American College of Cardiology (ESC/ACC), опубликованных в 2000 г. (табл. 57).

При пользовании приведенными диагностическими критериями следует помнить о возможности развития инфаркта с атипичными клиническими проявлениями (см. раздел «Атипичные формы клинического течения ИМ»), а также о заболеваниях, которые могут давать симптоматику, сходную с инфарктом миокарда. Поэтому очень важны тщательный анализ клинической картины заболевания и обязательное наличие 2-го и 3-го диагностического критерия. Особенно важная роль принадлежит повышению в крови уровня биомаркеров некроза миокарда, в первую очередь тропонина Т или I, с последующей характерной динамикой их снижения. В настоящее время разработаны методы количественного и качественного определения тропонинов. Качественные методы являются методами экспресс-обнаружения тропонинов у постели больного. Были проведены сравнительные исследования, показавшие сопоставимость **качествен-**

Табл. 57. *Диагностические критерии инфаркта миокарда*

1. Типичная **клиническая** картина ИМ:
 - тяжелый и длительный приступ за грудиной **боли** (>30–60 мин), **сопровождающийся** слабостью, холодным потом, иногда тошнотой, рвотой
2. **Патогномоничные** изменения ЭКГ:
 - появление патологического зубца Q*
 - изменения, свидетельствующие об ишемии миокарда — подъем или депрессия интервала ST
3. Типичная динамика подъема и дальнейшего снижения в крови уровня биомаркеров некроза миокарда (тропонинов Т, I или **КФК-МВ, КФК-МВ mass**, если определение тропонинов невозможно)
4. Вмешательства на коронарных артериях (например, ангиопластика) с последующим повышением в крови уровня тропонинов или КФК-МВ

* Примечание: ЭКГ-критерии определенного ИМ, в том числе, патологического зубца Q, приведены в табл. 52.

ных и количественных методов определения тропонинов, хотя, разумеется, предпочтение следовало бы отдать количественным методам. Эксперты ESC/ACC (2000) считают, что «при недоступности исследования сердечных тропонинов наилучшей альтернативой является количественное определение КФК-МВ», при этом диагноз ИМ правомочен при повышении уровня КФК-МВ mass в 2 раза по сравнению с нормой.

При невозможности определения количества КФК-МВ следует определить уровень КФК общей, однако диагностическое значение имеют величины, превышающие нормальные не менее, чем в 2 раза.

Для наиболее ранней диагностики ИМ применяется определение в крови миоглобина (повышение отмечается уже через 2–3 ч) и изоформ КФК-МВ (повышение начинается через 1–4 ч) (см. табл. 49).

Диагностика ИМ, развившегося как осложнение внутрикоронарных вмешательств

После внутрикоронарных вмешательств (коронарной ангиопластики, стентирования коронарных артерий) возможно развитие ИМ по одному из 2 патогенетических вариантов.

а) вследствие внутрикоронарного тромбоза или

б) вследствие эмболии фрагментами травмированной атеросклеротической бляшки или пристеночного тромба, который не вызывал прежде коронарной окклюзии.

В первом случае развивается обычно обширный с типичной клинической картиной ИМ с формированием патологического зубца Q и подъемом интервала ST, во втором случае — ИМ без подъема интервала ST (мелкоочаговый).

Определение биомаркеров некроза миокарда в крови после внутрикоронарных вмешательств имеет огромное значение для диагностики как крупно-, так и мелкоочагового ИМ, но особенно мелкоочагового.

Объединенный комитет ESC/ACC (2000) предлагает считать правомочным диагноз ИМ после внутрикоронарных вмешательств при повышении уровня в крови тропонинов (определение уровня необходимо проводить в первые 6–8 ч и через 24 ч после внутрикоронарных манипуляций).

Можно использовать также определение содержания в крови КФК-МВ, причем наиболее целесообразно проводить исследование до и после внутрикоронарного вмешательства и затем оценивать соотношение этих показателей. Принято считать, что развитие ИМ можно предполагать, если это соотношение > 1 . Если определение уровня КФК-МВ в крови производится только после внутрикоронарной манипуляции, то ИМ диагностируется, если уровень КФК-МВ превышает норму более, чем в 3 раза. Необходимо проводить повторное (двух-, трехкратное) определение уровня КФК-МВ в крови в период 18–24 ч после внутрикоронарного вмешательства.

Дифференциальный диагноз

Существует ряд заболеваний, сопровождающихся симптоматикой, сходной с ИМ. Речь идет, прежде всего, о болевом синдроме. Загрудинная или прекардиальная боль может быть не только при ИМ, но и при других заболеваниях. В то же время боли при ряде заболеваний могут иррадиировать в область сердца или ощущаться в тех областях, в которых воспринимается боль при атипичном течении инфаркта.

Ниже приводится перечень заболеваний, с которыми приходится дифференцировать ИМ при той или другой локализации боли (табл. 58).

Табл. 58. Дифференциальная диагностика инфаркта миокарда

Локализация боли	Заболевания, с которыми приходится дифференцировать инфаркт миокарда
Область грудины	Стенокардия • Аорталгия • Перикардит • Болезни пищевода • Тромбозмболия легочной артерии • Медиастиниты и болезни органов средостения
Область левой попоины грудной клетки	Межреберная невралгия Тромбозмболия легочной артерии, инфаркт легкого Пневмония, плеврит, пневмоторакс • Мышечные боли • Инфаркт селезенки вследствие тромбозмболии селезеночной артерии • Синдром селезеночного изгиба поперечной ободочной кишки • Поддиафрагмальный абсцесс • Опоясывающий герпес
Область эпигастрия	Болезни пищевода Болезни желудочно-кишечного тракта • Заболевания поджелудочной железы • Диафрагмальный плеврит • Пневмония
Область правого подреберья	Болезни печени и желчного пузыря Пневмония, плеврит • Диафрагмальный плеврит • Поддиафрагмальный абсцесс • ТЭЛА
Левая рука	Заболевания позвоночника • Болезни плечевого сустава • Заболевания спинного мозга и позвоночника
Область левого плеча	Перикардит Болезни левого плечевого сустава • Диафрагмальный плеврит • Заболевания шейного и верхнегрудного отдела позвоночника
Область левой лопатки	Заболевания поджелудочной железы Болезни желудка • Болезни позвоночника • Мышечные боли • Левосторонняя пневмония • Левосторонний плеврит

Проводя дифференциальную диагностику ИМ с этими заболеваниями, необходимо:

- тщательно анализировать анамнез заболевания; в частности, необходимо выяснить особенности течения стенокардии, беспокоившей больного до появления данного ангинозного приступа; выяснить, болел ли ранее пациент заболеваниями желудочно-кишечного тракта, и как эти заболевания протекали;
- записывать ЭКГ при наличии болей в левой половине грудной клетки, в области левого плеча, лопатки, а также при болях в области правого подреберья и эпигастрии, особенно лиц пожилого возраста; ЭКГ является одним из важнейших методов диагностики ИМ;
- пользоваться приведенными выше диагностическими критериями ИМ и определять содержание в крови биомаркеров некроза миокарда;
- учитывать эффективность купирования боли атипичной локализации нитроглицерином ранее, до развития ИМ.

Клиническая картина приведенных выше заболеваний, которые необходимо дифференцировать с инфарктом миокарда, изложена в соответствующих главах руководства, а также в разделе «Стенокардия». Далее приведены основные отличия заболеваний, которые наиболее часто приходится дифференцировать с инфарктом миокарда.

Тромбоэмболия легочной артерии

Для ТЭЛА, в отличие от ИМ, характерны:

- анамнестические данные в отношении начала заболевания (связь развития ТЭЛА с тяжелыми переломами, осложненными родами, тромбозом глубоких вен нижних конечностей);
- более выраженный цианоз верхней половины туловища;
- кровохаркание и развитие инфаркта легкого (шум трения плевры, инфильтрация легочной ткани на рентгенограмме легких);
- ЭКГ-признаки — отклонение электрической оси сердца вправо, высокие не расширенные R в отведениях II, III, aVF, V_1-V_2 (перегрузка правого предсердия), глубокий (но не широкий) Q_{III} при отсутствии Q_{II} ;
- дефект накопления изотопа на сканограмме легких;
- невысокое содержание в крови ЛДГ-1, отсутствие в крови КФК-MB, тропонина;
- наличие участка просветления легочного поля на рентгенограмме легких на стороне поражения.

Расслаивающая аневризма аорты

В отличие от ИМ, для расслаивающей аневризмы аорты характерно:

- внезапное появление чрезвычайно интенсивной боли в грудной клетке без предшествующего периода нарастания (приступ стенокардии);
- иррадиация боли обширная (обе руки, спина) с последующей иррадиацией боли сверху вниз (по мере расслаивания стенки аорты);

- исчезновение пульса на обеих лучевых артериях;
- **резистентность** боли к многократным инъекциям наркотиков;
- появление анемии;
- отсутствие инфарктных изменений ЭКГ;
- признаки аневризмы аорты и ее расслаивания при ультразвуковом исследовании.

Острый перикардит

В отличие от ИМ, для острого перикардита характерно:

- связь боли в области сердца с дыханием, движениями тела, положением больного (усиливается боль в положении на спине и ослабевает в положении **сидя**);
- усиление боли в области сердца во время кашля;
- шум трения перикарда в зоне абсолютной тупости сердца, который в отличие от ИМ сохраняется более продолжительное время и появляется сразу в начале перикардита (при ИМ обычно на 2–3 сутки от начала ангинозного **приступа**);
- **конкордантное** смещение интервала ST кверху от изолинии, отсутствие патологического зубца Q.

Идиопатический миокардит Абрамова-Фидлера

Для **идиопатического** миокардита, в отличие от ИМ, характерны.

- развитие заболевания преимущественно у молодых людей;
- отсутствие факторов риска ИБС;
- менее острое начало заболевания;
- **отсутствие** характерной для ИМ динамики ЭКГ, в частности, подъема интервала ST с последующим снижением до изолинии; патологический зубец Q бывает редко;
- диффузное поражение обоих желудочков сердца и диффузное, а не сегментарное нарушение кинетики миокарда по данным эхокардиографии;
- отсутствие динамики высоких показателей в крови **аспарагиновой аминотрансферазы, креатинфосфокиназы**; высокая активность этих ферментов наблюдается длительно (до ликвидации воспаления миокарда).

Спонтанный пневмоторакс

Для спонтанного пневмоторакса, в отличие от ИМ, характерны:

- внезапное появление резкой боли в грудной клетке и одышки, цианоза;
- отсутствие дыхательных движений соответствующей половины грудной клетки;
- отсутствие дыхательных шумов и наличие тимпанита над пораженной областью;
- типичная рентгенологическая картина (участок просветления, лишенный легочного рисунка, расположенный по периферии легочного поля и отделенный от спавшегося легкого четкой границей);

- отклонение электрической осисердца вправо, высокие зубцы R в отведениях II, III, V_1-V_2 , отсутствие типичных ЭКГ-признаков ИМ.

Острый панкреатит

Для острого панкреатита, в отличие от ИМ, характерны:

- связь развития заболевания с приемом обильной жирной, жареной пищи, алкоголя;
- интенсивная боль вэпигастрии, левом верхнем квадранте живота (часто опоясывающего характера), продолжающаяся несколько часов, сопровождающаяся длительной рвотой, не приносящей облегчения;
- значительное повышение температуры тела, часто с ознобами;
- выраженная болезненность живота при его глубокой пальпации в проекции поджелудочной железы;
- отсутствие зубца Q на ЭКГ и типичного подъема интервала ST (обычно изменения ЭКГ носят диффузный характер в виде смещения интервала ST книзу от изолинии и отрицательного зубца T);
- высокий уровень в крови и моче α -амилазы.

Перфоративная язва желудка или двенадцатиперстной кишки

Для перфоративной язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в отличие от абдоминальной формы ИМ характерно:

- отсутствие иррадиации боли в загрудинную и прекардиальную область (чрезвычайно резкая боль локализуется в эпигастрии);
- внезапное появление интенсивной боли в эпигастрии без предшествующего периода нарастания боли;
- доскообразное напряжение мышц живота;
- обнаружение при рентгеноскопии брюшной области свободного воздуха между печенью и диафрагмой;
- отсутствие характерных инфарктных изменений ЭКГ (патологического зубца Q, подъема интервала ST), как правило, имеется лишь снижение амплитуды зубца T;
- отсутствие повышения в крови биомаркеров некроза в миокарде (тропонинов, КФК-MB).

Программа обследования

1. Тщательный анализ жалоб больного. Обратить внимание на следующие характерные особенности:

- Наличие приступа боли с преимущественной локализацией за грудиной продолжительностью более 20 мин, отличающегося от прежних приступов интенсивностью.
- Отсутствие лечебного эффекта от нитроглицерина, в отличие от прежних приступов стенокардии.
- Сопровождение боли потливостью, слабостью, тошнотой, рвотой, чувством нехватки воздуха.

- Более широкая иррадиация боли по сравнению с прежними приступами стенокардии.
- Волнообразные нарастания боли.
- Повышение температуры тела на следующий день после приступа.
- При осложнении острой левожелудочковой недостаточностью — резкая одышка, кашель с выделением пенистой розовой мокроты, «оральные» хрипы.
- Наличие жалоб, обусловленных возможным кардиогенным шоком (резкая слабость, холодный липкий пот с похолоданием дистальных отделов конечностей и олиго-, анурия)

2. Тщательный анализ данных анамнеза.

- Уточнить, является ли данный болевой приступ первым или ему предшествовала недавно возникшая стенокардия напряжения и покоя. Имеет ли место нарастание частоты, интенсивности и продолжительности давней стенокардии напряжения (прогрессирующая стенокардия) или «ночная» стенокардия покоя.
- Наличие ИМ в прошлом, его локализация, тяжесть и последствия.
- Наличие в анамнезе признаков недостаточности кровообращения, степень их выраженности, эффективность предшествовавшей терапии.
- Наличие факторов риска (см. гл. «Ишемическая болезнь сердца»).

3. Осмотр больного.

- Поведение больного. Возможны беспокойство, возбуждение, чувство страха смерти, крики, стоны или, наоборот, адинамия, прострация, спокойное поведение.
- Состояние кожи и слизистых оболочек, цвет кожи. Возможны повышенная потливость, холодный липкий пот на фоне резкой бледности кожи и цианоза слизистых оболочек, акроцианоза, диффузного цианоза.
- Наличие периферических отеков, их давность.
- Число дыханий в минуту.

4. Клиническое всестороннее обследование больного. Целенаправленный поиск следующих осложнений ИМ.

- Сердечная недостаточность (одышка, цианоз, набухание вен шеи, тахикардия, эмбриокардия, галоп, влажные хрипы в легких, увеличение печени).
- Перикардит (боль в области сердца при дыхании, шум трения перикарда).
- Нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, брадикардия, брадиаритмия).
- Признаки поражения сосочковых мышц (появление систолического шума на верхушке сердца, акцента II тона на легочной артерии, одышки)
- Признаки перфорации межжелудочковой перегородки (одышка, систолический шум пилящего характера над телом рукоятки грудины и слева от нее, признаки недостаточности кровообращения по большому кругу).

- Наличие признаков **кардиогенного шока** (см. раздел «**Кардиогенный шок**»).
- 5. Лабораторные исследования.
 - Общий анализ крови в динамике.
 - Биохимический анализ крови: определение содержания в крови холестерина, **триглицеридов**, глюкозы, α -амилазы, натрия, калия.
 - **Коагулограмма**.
 - Определение в крови уровня биомаркеров некроза миокарда (**тропонинов**, **миоглобина**, **креатинфосфокиназы-МВ**, при невозможности их определения — **аспарагиновой аминотрансферазы**, **лактатдегидрогеназы**) с учетом времени начала и длительности повышения, исследование проводится в динамике.
- 6. Инструментальные исследования.
 - Динамическое ЭКГ-исследование с дополнительными отведениями по показаниям.
 - Рентгенография сердца и легких (при подозрении на развитие пневмонии, застойные явления в малом круге кровообращения, **ТЭЛА**).
 - **Эхокардиография** по показаниям (оценка объема и размеров ИМ, сократительной способности **миокарда**).
 - **Сцинтиграфия** миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом (для подтверждения диагноза ИМ в трудных случаях и оценки размеров некроза).
 - **Круглосуточное мониторное** наблюдение в течение всего времени пребывания в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Примеры формулировки диагноза при неосложненном инфаркте миокарда

1. Ишемическая болезнь сердца: **Q-инфаркт миокарда (трансмуральный в переднеперегородочной и верхушечной области)**, острый период, H_0 .
2. Ишемическая болезнь сердца: **инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый субэндокардиальный)** в задне-диафрагмальной области левого желудочка, острый период, H_0 .

ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Нарушения сердечного ритма и проводимости

По мнению академика Е. И. Чазова (1997), «нарушения сердечного ритма и проводимости являются практически постоянным осложнением крупноочагового инфаркта миокарда». В первые сутки заболевания они наблюдаются у 90–95% больных. Степень выраженности и характер этих нарушений различны и зависят от обширности, глубины, локализации инфаркта миокарда (ИМ), предшествовавших и сопутствующих ИМ заболеваний. Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных ИМ имеют огромное практическое значение, на догоспитальном (чаще) и госпитальном (реже) этапах могут быть причиной смерти больных. Тяжелые аритмии, особенно рецидивирующие и комбинированные, могут быстро приводить к развитию сердечной недостаточности.

Развитие аритмий сердца и нарушения проводимости у больных ИМ обусловлено различными механизмами. Большое значение имеют электрофизиологические нарушения в острой фазе ИМ, к которым относятся потеря трансмембранного потенциала покоя; нарушения рефрактерности и возбудимости миокарда, проведения электрических импульсов; формирование механизмов появления эктопических очагов электрической активности миокарда. Ведущей гипотезой, объясняющей возникновение аритмий при ИМ, является гипотеза образования круговой волны возбуждения, обусловленной электрической гетерогенностью в очаге поражения. Клетки миокарда, расположенные в центре зоны ишемии, характеризуются низким содержанием калия, в то время как во внеклеточном пространстве уровень калия повышен. Участки миокарда, расположенные на границе с зоной ишемии, частично деполяризованы и имеют высокие потенциалы действия. Ишемизированные и неповрежденные участки миокарда имеют различную продолжительность рефрактерного периода, процессы возбуждения (деполяризации) и последующего восстановления возбуждения (реполяризации) протекают асинхронно в здоровом и ишемизированном миокарде, в частности, поврежденные участки возбуждаются позже. Кроме того, в поврежденном миокарде отмечается снижение или даже полное прекращение проводимости импульса. Замедление проведения возбуждения и различная скорость деполяризации и реполяризации в различных участках миокарда при инфаркте приводят к развитию феномена «re-entry» — повторного входа. При этом электрический импульс, распространяющийся по проводящей системе, достигает заблокированной зоны, ретроградно и при условии выхода ее из этого состояния проходит через заблокированную зону. Повторный вход импульса создает круговую волну возбуждения. Единичные циклы эктопического возбуждения или круговой волны воз-

буждения приводят к экстрасистолии. Длительный период деятельности эктопического очага автоматизма или циркуляции круговой волны возбуждения по миокарду приводит к развитию пароксизмальной тахикардии, трепетанию и мерцанию предсердий.

В развитии аритмий сердца большую роль играют нарушения клеточного метаболизма и накопление в миокарде неэстерифицированных жирных кислот. Важное значение имеет также изменение нормальных взаимоотношений между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Возможно возникновение аритмий у больных ИМ после восстановления коронарного кровотока — **реперфузионных аритмий**. Их происхождение связано с развитием синдрома оглушения миокарда (см. раздел «Патогенез» гл. «Ишемическая болезнь сердца»), электролитными нарушениями в очаге повреждения, накоплением в нем молочной кислоты, появлением ранней постдеполяризации мышечных волокон.

Таким образом, основными механизмами развития аритмий у больных ИМ являются:

- изменение электрофизиологических свойств миокарда в области поражения;
- изменение метаболизма в **периинфарктной** зоне, потеря электрической стабильности миокарда;
- электролитный дисбаланс в миокарде (**потеря кардиомиоцитами** калия, магния, повышения уровня калия во внеклеточной среде);
- **гиперкатехоламинемия**;
- развитие феномена re-entry и высокая спонтанная диастолическая поляризация.

Классификация нарушений сердечного ритма и проводимости

Ammann и Braunwald (2001) классифицируют нарушения сердечного ритма и проводимости при ИМ следующим образом (табл. 59).

Для практического врача большое значение имеет **клинико-прогностическая** классификация нарушений сердечного ритма и проводимости у больных ИМ, достоинством которой является выделение двух важнейших групп аритмий — опасных для жизни и не угрожающих жизни больных. Этот принцип положен в основу классификации аритмий и нарушений проводимости при ИМ Гольдберга и Вита (1979). Все аритмии и нарушения проводимости при ИМ они подразделяют на 3 группы:

- существенно не влияющие на прогноз, не приводящие к нарушениям гемодинамики и не требующие срочных лечебных мероприятий, т.е. прогностически индифферентные;
- существенноотягающие состояние больного, требующие экстренного антиаритмического лечения (прогностически серьезные)
- представляющие угрозу для жизни больного, требующие немедленной антиаритмической терапии, а в ряде случаев реанимационных мероприятий (**опасные для жизни аритмии**).

Табл. 59. Аритмии сердца при остром инфаркте миокарда (Antman, Braunwald, 2001)

Категория аритмий	Аритмия
1 Электрическая нестабильность	● Желудочковые экстрасистолы ● Желудочковая тахикардия ● Фибрилляция желудочков ● Ускоренный идиовентрикулярный ритм ● Непароксизмальная тахикардия из атриовентрикулярного соединения
2 Нарушение насосной функции сердца/чрезмерная симпатическая стимуляция	● Синусовая тахикардия ● Мерцание или трепетание предсердий ● Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия
3 Брадиаритмии и нарушения проводимости	● Синусовая брадикардия ● Ритм атриовентрикулярного соединения ● Атриовентрикулярная блокада ● Нарушение внутрижелудочковой проводимости

Клинико-прогностическая классификация нарушений ритма сердца и проводимости у больных ИМ представлена в табл. 60.

Табл. 60. Клинико-прогностическая классификация нарушений ритма сердца и проводимости у больных инфарктом миокарда

Прогностически индифферентные (не опасные для жизни) аритмии	Прогностически серьезные аритмии	Опасные для жизни аритмии
Синусовая аритмия	Синусовая тахикардия с частотой сокращений сердца больше 110 мин⁻¹	Пароксизмальная желудочковая тахикардия
Синусовая брадикардия с частотой сокращения сердца больше 50 мин⁻¹	Синусовая брадикардия с частотой сокращений сердца меньше 50 мин⁻¹	Фибрилляция желудочков
Синусовая тахикардия с частотой сокращений сердца меньше 110 мин⁻¹	Частые предсердные экстрасистолы (предвестники мерцательной аритмии)	Трепетание желудочков
Миграция водителя ритма по предсердиям	Частые фупповые, политопные , ранние желудочковые экстрасистолы (предвестники мерцания желудочков)	Субнодальная полная атриовентрикулярная блокада
Редкие (5 и меньше за 1 мин) предсердные и желудочковые экстрасистолы	Синоаурикулярная блокада	Асистолия желудочков
Преходящая атриовентрикулярная блокада I ст	Атриовентрикулярная блокада II–III ст	
	Идиовентрикулярный ритм	
	Ритм из атриовентрикулярного соединения	
	Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия	
	Мерцание и трепетание предсердий	
	Синдром слабости синусового узла	

Заслуживает внимания классификация нарушений ритма сердца и проводимости А. Л. Сыркина (1998). Он выделяет следующие группы аритмий сердца:

- опасные для жизни аритмии (соответствуют перечисленным в табл. 60);
- аритмии, усугубляющие сердечную недостаточность и гипоперфузию важнейших органов (выраженная синусовая тахикардия и брадикардия; мерцание и трепетание предсердий; **пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия**);
- аритмии — предвестники **жизнеопасных** аритмий («пробежки» желудочковой тахикардии; **атриовентрикулярная блокада II ст. II типа Мобитца**; прогрессирующая **внутрижелудочковая блокада**; частые парные ранние полиморфные (**политопные**) желудочковые **экстрасистолы**);
- аритмии — спутники острого ИМ (умеренная синусовая тахикардия и брадикардия, **суправентрикулярные экстрасистолы**, редкие желудочковые экстрасистолы, медленный и ускоренный узловый ритм, атриовентрикулярная блокада I и II степени II типа).

Аритмии — спутники острого ИМ встречаются наиболее часто (поэтому так названы А. Л. Сыркиным) и являются прогностически индифферентными, не опасными для жизни.

Клиническое значение нарушений сердечного ритма у больных инфарктом миокарда

ЭКГ диагностика и клиническая симптоматика аритмий и нарушений проводимости изложены в гл. «Аритмии сердца».

Синусовая тахикардия

Синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений более 90-100 мин⁻¹ наблюдается у 25–30% больных ИМ и может быть обусловлена различными причинами. Синусовую тахикардию могут вызывать:

- боль и чувство страха в острейшем периоде ИМ (эти факторы вызывают резко выраженную активацию **симпатoadреналовой системы**);
- **левожелудочковая недостаточность** (об этом следует думать в более поздние сроки ИМ, когда уже не беспокоят боли в области сердца и снижается активность симпатoadреналовой системы как реакции на стрессовую ситуацию);
- повышение температуры тела (**резорбционно-некротический синдром, тромбоэндокардит, инфаркт легкого, присоединившаяся пневмония, перикардит**);
- желудочно-кишечное кровотечение (как осложнение острого ИМ или вследствие обострения хронической язвы желудка или две **надцатиперстной** кишки после лечения **тромболитиками**, гепарином, аспирином);
- лекарственные средства (атропин, **норадреналин**).

Продолжающаяся синусовая тахикардия неблагоприятно влияет на миокард, так как повышает его потребность в кислороде и снижает сократительную способность.

Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия с числом сокращений сердца менее 60 мин⁻¹ наблюдается в течение первого часа после развития ИМ у 25–40%, через 4ч — у 15–20% пациентов (А. Л. Сыркин, 1998). Основными причинами синусовой брадикардии являются:

- раздражение рецепторов блуждающего нерва в миокарде (наиболее часто это имеет место при ИМ задней стенки левого желудочка, содержащей наибольшее количество рецепторов блуждающего нерва по сравнению с другими участками миокарда);
- снижение кровоснабжения синусового узла (это наблюдается при тромбозе правой коронарной артерии, снабжающей кровью синусовый узел; такая ситуация имеет место обычно при ИМ задне-нижних отделов левого желудочка);
- интенсивные боли в области сердца в острейшем периоде ИМ (обычно при этом имеется тахикардия, но у некоторых больных возникает рефлекторная брадикардия);
- введение морфина с целью обезболивания в остром периоде.

Большинство кардиологов считает, что синусовая брадикардия с числом сердечных сокращений 50–60 в минуту не представляет опасности для жизни больных, тем более, что брадикардия снижает потребность миокарда в кислороде.

Синдром слабости синусового узла

Кровоснабжение синусового узла осуществляется правой коронарной артерией (в 50–60% случаев) и передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии (в 45% случаев). При прекращении кровотока по указанным коронарным артериям у больных ИМ может развиваться синдром слабости синусового узла. Следует также помнить, что одной из причин развития этого синдрома может быть передозировка β -адреноблокаторов. Синдром слабости синусового узла может проявиться в виде одной из следующих форм:

- латентная форма — субъективных ощущений нет, клинически проявляется только брадикардией, на ЭКГ — умеренно выраженная синусовая брадикардия;
- манифестная (типодинамическая) форма — проявляется общей слабостью, головокружением, ощущением замираний в области сердца, переходящими обмороками, нарушениями речи, парезами конечностей, редким пульсом, на ЭКГ — синусовой брадикардией, резко выраженной; у некоторых больных наблюдаются даже приступы Морганьи-Адамс-Стокса;
- синдром Шорта (синдром брадикардии-тахикардии) — характеризуется повторным чередованием периодов выраженной брадикардии и тахикардии, обусловленной появлением приступов мерцания или трепетания предсердий, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии;
- периодическое появление синоаурикулярной блокады.

Прогностически серьезными при ИМ являются такие формы синдрома слабости синусового узла, как манифестная, синдром Шорта, синоаурикулярная блокада, т.к. они способствуют развитию сердечной недостаточности и могут привести даже к остановке сердца.

Миграция водителя ритма по предсердиям

Это нарушение сердечного ритма обусловлено ишемией синусового узла, встречается у 10–15% больных, является прогностически индифферентным, не представляет угрозы для жизни больных и обычно проходит после проведения лечебных мероприятий.

Ритмы из атриовентрикулярного соединения

При ИМ возможно появление следующих типов ритмов, исходящих из атриовентрикулярного соединения: узловой (замещающий) ритм, ускоренный узловой ритм (медленная узловая тахикардия), атриовентрикулярная пароксизмальная тахикардия.

Замещающий ритм из атриовентрикулярного соединения (узловой замещающий ритм) возникает при поражении синусового узла у больных с диафрагмальным ИМ обычно в первые 24–48 ч, при этом ЧСС может колебаться от 35 до 60 мин⁻¹. При этом нарушении ритма водитель ритма располагается в атриовентрикулярном соединении, синусовый узел свою активность не проявляет. Как правило, на фоне проводимой терапии деятельность синусового узла восстанавливается и, следовательно, у таких больных ритм атриовентрикулярного соединения не имеет плохого прогностического значения. Однако сохранение ритма атриовентрикулярного соединения с низкой ЧСС может иметь плохое прогностическое значение.

Ускоренный ритм из атриовентрикулярного соединения (ускоренный узловой ритм) характеризуется ЧСС от 70 до 130 мин⁻¹. При этом нарушении ритма функция синусового узла подавлена, и водителем ритма становится атриовентрикулярное соединение. Ускоренный узловой ритм с ЧСС до 90–100 мин⁻¹ не имеет серьезного прогностического значения. Более высокая ЧСС может способствовать нарушению гемодинамики. Однако следует заметить, что окончательно прогностическое значение ускоренного ритма из атриовентрикулярного соединения не изучено.

Пароксизмальная тахикардия из атриовентрикулярного соединения возникает у 1–3% больных ИМ, ЧСС может достигать 160–220 мин⁻¹. Указанное нарушение ритма является прогностически серьезным и часто сопровождается левожелудочковую недостаточность.

Следует подчеркнуть, что ритмы, исходящие из атриовентрикулярного соединения, возникают обычно у больных с диафрагмальной локализацией ИМ.

Предсердная экстрасистолия

Предсердные экстрасистолы регистрируются у 20–30% (по некоторым данным, у 15–20%) больных ИМ. Серьезного прогностического

значения редкие **предсердные** экстрасистолы не имеют, однако следует обращать внимание на частые и ранние предсердные экстрасистолы (они могут быть блокированными и проявляются на ЭКГ только зубцом Р), так как они являются предвестниками мерцательной аритмии.

Мерцание и трепетание предсердий

Мерцательная аритмия развивается у 10–20% больных ИМ передней стенки левого желудочка. Прогностическое значение мерцательной аритмии определяется частотой сокращений желудочков, длительностью ее существования и размерами левого предсердия. Серьезное прогностическое значение имеет мерцательная аритмия, протекающая с высокой частотой желудочковых сокращений (**тахисистолическая форма**), увеличением левого предсердия, долго не купирующаяся. Такая мерцательная аритмия обычно развивается у больных инфарктом миокарда, осложнившимся тяжелой **левожелудочковой** недостаточностью или перикардитом, при этом, как правило, речь идет об обширном и **трансмуральном** ИМ. Иногда мерцательная аритмия становится постоянной. Нормосистолическая форма мерцательной аритмии часто исчезает самостоятельно в течение нескольких дней на фоне терапии ИМ.

Трепетание предсердий наблюдается у 1–6% больных ИМ. Чаше всего трепетание предсердий сопровождается увеличением числа желудочковых сокращений до 150 и более в 1 минуту, что связано с проведением каждого второго **предсердного** импульса. Такая форма трепетания предсердий является прогностически серьезной, т.к. может приводить к развитию острой **левожелудочковой** недостаточности.

Формы трепетания предсердий с меньшим коэффициентом проведения 3:1, 4:1, 5:1 протекают с нормокардией и существенно гемодинамику не ухудшают.

Пароксизмальная предсердная тахикардия

Пароксизмальная предсердная тахикардия наблюдается у 2–3% больных ИМ, сопровождается увеличением числа сокращений желудочков, увеличивает потребность миокарда в кислороде, может привести к развитию сердечной недостаточности и поэтому имеет серьезное прогностическое значение.

Желудочковая экстрасистолия

Желудочковая экстрасистолия настолько часто встречается у больных ИМ (у 90–95% больных, по данным М. Я. Руда и А. П. Зыско), что некоторые кардиологи считают это нарушение ритма сердца не осложнением, а проявлением ИМ. Однако такое утверждение спорно только для редких, единичных, моноформных желудочковых экстрасистол. В первые часы и дни ИМ желудочковая экстрасистолия регистрируется более чем у $\frac{2}{3}$ больных, а в подостром периоде — более, чем у $\frac{1}{2}$ больных. Желудочковая экстрасистолия может предшествовать фибрилляции желудочков, особенно в тех случаях, когда

преждевременный комплекс QRS возникает одновременно с вершинной зубца Т предыдущего комплекса (феномен «R на Т»).

Вероятность внезапной коронарной смерти от фибрилляции желудочков у больных крупноочаговым ИМ на фоне желудочковой экстрасистолии в 2 раза выше, а при ее сочетании с удлинением интервала Q-T в 5–6 раз выше, чем у больных крупноочаговым ИМ без желудочковой экстрасистолии с нормальной длительностью интервала Q-T.

Lown и Wolf (1983) предложили классификацию желудочковых экстрасистолии, предназначенную для блоков интенсивной терапии, согласно которой различают пять классов желудочковых экстрасистол:

- 1-й класс — редкие одиночные моноформные (монотопные) экстрасистолы (менее 30 в час);
- 2-й класс — частые одиночные моноформные (монотопные) экстрасистолы (более 30 в час);
- 3-й класс — полиформные (полифокальные) желудочковые экстрасистолы;
- 4-й класс — повторные желудочковые экстрасистолы: 4А — парные (по 2 экстрасистолы сразу); 4Б — групповые (залповые) экстрасистолы (3–5 экстрасистол подряд) и короткие эпизоды желудочковой тахикардии (6 и более экстрасистол подряд);
- 6-й класс — ранние желудочковые экстрасистолы (типа «R на Т»).

Наличие экстрасистол 3, 4, 5-го классов считается признаком повышенного риска фибрилляции желудочков у больного острым ИМ. Существует точка зрения, что прогностическое значение классификации Lown и Wolf подтверждается далеко не всегда. И тем не менее, многие кардиологи до сих пор придают этой классификации большое значение. Важно подчеркнуть, что сочетание экстрасистол высоких градаций и снижения сократительной функции левого желудочка (снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%) значительно увеличивает риск внезапной аритмической смерти.

В настоящее время получила широкое распространение модифицированная классификация Myerburg и соавт. (2001) (цит. В. Л. Дошницин, 2001), приведенная в табл. 61.

Как и в классификации Lown и Wolf, в классификации Myerburg прогностическое значение экстрасистол возрастает по мере увеличе-

Табл. 61. Классификация желудочковых экстрасистол Myerburg и соавт. (2001)

Частота экстрасистол (градации)	Форма аритмии (градации)
1 — редкие (< 1 в час)	А — единичные моноформные экстрасистолы
2 — нечастые (1-9 в час)	В — единичные полиформные экстрасистолы
3 — умеренно частые (> 10, но < 30 в час)	С — парные, залповые (2-5 экстрасистол подряд)
4 — частые (> 30, но < 60 в час)	Д — нестойкая желудочковая тахикардия (> 6 экстрасистол, < 30 с)
5 — очень частые (> 60 в час)	Е — стойкая желудочковая тахикардия (> 30 с)

ния их частоты, а также в зависимости от их формы (последовательно от класса А до класса Е).

Пароксизмальная желудочковая тахикардия

Согласно данным исследования GUSTO-1 (1998), желудочковая тахикардия регистрируется у 3,5% больных ИМ, а по данным Е. И. Чазова (1997), пароксизмальная желудочковая тахикардия наблюдается у 12% больных ИМ. В некоторых случаях речь идет о коротких и редких эпизодах («пробежках») пароксизмальной тахикардии (не менее 3 последовательных эктопических желудочковых комплексов), которые существенно не ухудшают состояния больных. Более продолжительные приступы желудочковой тахикардии, конечно, ухудшают гемодинамику, т.к. частота сокращений желудочков составляет $160-220 \text{ мин}^{-1}$, и такие приступы могут спровоцировать развитие левожелудочковой недостаточности, кардиогенного шока, особенно если речь идет об обширной зоне некроза. Следует также помнить, что иногда пароксизмальная желудочковая тахикардия может быть предвестником развития фибрилляции желудочков у больного ИМ. По данным Norris и Singh (1982), фибрилляция желудочков может развиваться у 52% больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией на фоне ИМ.

Необходимо помнить, что во время приступа желудочковой тахикардии ЭКГ-признаки ИМ нивелируются и распознать его очень трудно, следует обязательно регистрировать ЭКГ повторно после купирования пароксизмальной тахикардии.

Идиовентрикулярный ритм

Идиовентрикулярный ритм с частым сокращением желудочков ($60-110 \text{ мин}^{-1}$) регистрируется у 10–15% больных ИМ передней стенки левого желудочка или при диафрагмальной локализации. Как правило, это нарушение сердечного ритма возникает в 1-е сутки болезни при нарушении функции синусового узла, и поэтому появлению идиовентрикулярного ритма у многих больных предшествует выраженная синусовая брадикардия. В развитии ускоренного идиовентрикулярного ритма придается также значение повышенной активности волокон Пуркинье. По мере улучшения состояния больных и кровоснабжения синусового узла Идиовентрикулярный ритм исчезает, восстанавливается синусовый ритм. У большинства больных Идиовентрикулярный ритм с частым сокращением желудочков не имеет неблагоприятного прогноза, однако у 10–12% больных может осложниться фибрилляцией желудочков. Иногда наблюдается смена идиовентрикулярного ритма пароксизмальной желудочковой тахикардией.

Фибрилляция желудочков

Фибрилляция желудочков характеризуется хаотичным подергиванием волокон миокарда, отсутствием координированного сокращения желудочков и, по существу, остановкой сердца с исключением жизненных функций организма. Фибрилляция желудочков осложня-

ет течение обычно обширного трансмурального ИМ. Принято различать первичную, вторичную и позднюю фибрилляцию желудочков.

Первичная фибрилляция желудочков развивается в первые 24—48 ч ИМ (до появления левожелудочковой недостаточности и других осложнений) и отражает электрическую нестабильность миокарда, обусловленную острой ишемией миокарда. Первичная фибрилляция желудочков является основной причиной внезапной смерти у больных ИМ. 60% всех эпизодов первичной фибрилляции желудочков развивается в первые 4 ч, а 80% — в течение 12 ч от начала ИМ (Campbell и соавт., 1981).

Вторичная фибрилляция развивается на фоне левожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока у больных ИМ.

Поздняя фибрилляция желудочков возникает после 48 ч от начала ИМ, обычно на 2—6-й неделе заболевания. Она чаще развивается у больных ИМ передней стенки левого желудочка, осложненным мерцанием или трепетанием предсердий, *внутрижелудочковой* блокадой, а также при ИМ правого желудочка. Смертность при поздней фибрилляции желудочков достигает 40—60% (Behar и соавт., 1993).

Фибрилляция желудочков — угрожающая жизни аритмия, купировать ее удается не всегда, особенно это относится ко вторичной и поздней форме.

Детально фибрилляция желудочков описана в гл. «Внезапная сердечная смерть».

Асистолия желудочков

Описана в гл. «Внезапная сердечная смерть», возникает у больных ИМ реже, чем фибрилляция желудочков, нередко развивается при разрывах миокарда и гемотампонаде сердца. На ЭКГ асистолии желудочков обычно предшествуют редкие, аритмичные, расширенные, деформированные желудочковые комплексы.

Синоаурикулярная блокада

Встречается у больных ИМ относительно редко, обычно является отражением синдрома слабости синусового узла и, как правило, не является опасным для жизни осложнением, но при выраженной брадикардии может иметь серьезный прогноз

Атриовентрикулярная блокада

Атриовентрикулярная блокада I ст. (замедление атриовентрикулярной проводимости)

Развивается менее, чем у 15% больных ИМ преимущественно задней стенки левого желудочка, и обусловлена ишемией атриовентрикулярного соединения. Как правило, атриовентрикулярная блокада I ст. у больных ИМ носит преходящий характер и не имеет серьезного прогностического значения. Исключительно редко атриовентрикулярная блокада I ст. прогрессирует до полной и тогда приобретает плохой прогноз.

Атриовентрикулярная блокада II ст. I типа по Мобитцу (с периодами Самойлова-Венкебаха)

Развивается не чаще, чем у 10% больных ИМ. По мнению Antman и Braunwald (2001), эта блокада характеризуется следующими особенностями:

- обусловлена замедлением проведения импульса в атриовентрикулярном соединении;
- ассоциируется обычно с узкими QRS-комплексами;
- вызывается ишемией атриовентрикулярного соединения;
- развивается чаще у больных ИМ нижнедиафрагмальной локализации;
- является обычно транзиторной и персистирует, как правило, не более 72 ч от начала ИМ;
- очень редко трансформируется в полную атриовентрикулярную блокаду;
- наблюдается обычно при окклюзии правой коронарной артерии.

Атриовентрикулярная блокада II ст. II типа по Мобитцу

Этот тип атриовентрикулярной блокады встречается редко и составляет всего 10% среди всех случаев атриовентрикулярной блокады II степени у больных ИМ и меньше 1% среди всех больных ИМ. Характерными особенностями атриовентрикулярной блокады II ст. II типа по Мобитцу являются:

- нарушение проведения импульса на уровне нижних отделов пучка Гиса;
- ассоциация с широким комплексом QRS;
- частое прогрессирование до полной атриовентрикулярной блокады;
- развитие атриовентрикулярной блокады II ст. II типа по Мобитцу наиболее характерно для ИМ в области передней стенки левого желудочка, а также у больных с удлинённым интервалом PQ в сочетании с полной блокадой левой ножки пучка Гиса или при блокаде правой ножки в сочетании с блокадой передней или задней ветви левой ножки.

Полная атриовентрикулярная блокада или атриовентрикулярная блокада III ст.

Может развиваться у пациентов как с передним, так и с задним ИМ.

В настоящее время, в эру применения тромболитической терапии, полная атриовентрикулярная блокада наблюдается у 5% больных ИМ левого желудочка и значительно чаще при ИМ правого желудочка (Archbold и соавт., 1998).

Полная атриовентрикулярная блокада у больных с нижнедиафрагмальной локализацией инфаркта является результатом повреждения атриовентрикулярного узла или супранодального отдела и развивается обычно постепенно, т.е. наблюдается прогрессирующее нарастание

степени блокады — от замедления атриовентрикулярной проводимости или атриовентрикулярной блокады II ст. до полной атриовентрикулярной блокады. Обычно у больных устанавливается стабильный ритм атриовентрикулярного соединения, превышающий 40 мин^{-1} , у 70% больных имеется узкий комплекс QRS, и значительно реже — уширенный (при уширенном QRS ЧСС меньшая). Описанная форма полной атриовентрикулярной блокады имеет обычно преходящий характер и через несколько дней исчезает. Летальность может достигать 15%, а при развитии полной атриовентрикулярной блокады у больных ИМ правого желудочка она может повышаться до 30%.

У больных ИМ передней стенки левого желудочка полная атриовентрикулярная блокада часто развивается внезапно, в первые 12—24 ч после начала инфаркта, вместе с тем нередко ей предшествует **внутрижелудочковая блокада** или **атриовентрикулярная блокада II ст. II типа по Мобитцу**. Такие пациенты имеют нестабильный сердечный ритм (обычно менее 40 мин^{-1}) с широкими комплексами QRS, сердце может внезапно остановиться. Смертность в этой группе больных исключительно велика и может достигать 70—80%.

Прогноз у больных ИМ с полной атриовентрикулярной блокадой всегда серьезный, зависит от расположения и величины инфаркта. При нижнем ИМ имеется ишемия атриовентрикулярного узла, а волокна **Гиса-Пуркинье**, как правило, не повреждены. У пациентов с нижним инфарктом и полной атриовентрикулярной блокадой обычно имеется поражение правой коронарной артерии и передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. У этих же больных обычно имеется более обширный инфаркт и более выраженное снижение сократительной функции миокарда правого и левого желудочков по сравнению с больными с нижним ИМ, но без атриовентрикулярной блокады.

У больных с передним ИМ полная атриовентрикулярная блокада развивается вследствие обширного некроза межжелудочковой перегородки, что связано с окклюзией ветви левой коронарной артерии, снабжающей ее кровью, а также ветвей, **кровооснабжающих атриовентрикулярный узел**. Высокая смертность больных с передним ИМ и полной атриовентрикулярной блокадой с **идиовентрикулярным** ритмом и широкими комплексами QRS является следствием обширного некроза миокарда, приводящего к тяжелой левожелудочковой недостаточности и кардиогенному шоку.

Внутрижелудочковые блокады

В настоящее время, в «тромболитическую эру», **внутрижелудочковые** нарушения проводимости наблюдаются у 2—5% больных ИМ (Higham и соавт., 1993). Развитие блокады различных ветвей ножек пучка Гиса зависит от особенностей их кровоснабжения. Правая ножка и задняя ветвь левой ножки пучка Гиса получают кровоснабжение одновременно из правой коронарной артерии и нисходящей ветви левой коронарной артерии. Передняя ветвь левой ножки пучка Гиса получает кровь из передней нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Изолированная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса обычно не сопровождается развитием полной атриовентрикулярной блокады (Lamas и соавт., 1986). Летальность у этих больных выше, чем у больных ИМ без нарушений проводимости, но ниже, чем при других видах блокад.

Изолированная блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса встречается при более обширном поражении миокарда и также сопровождается увеличением **смертности**.

Полная блокада левой ножки пучка Гиса может приводить к высокой летальности (по некоторым данным, летальность достигает 40–45%) и в 20% случаев сопровождается полной атриовентрикулярной блокадой.

Полная блокада правой ножки пучка Гиса регистрируется приблизительно у 2% больных ИМ и может сопровождаться развитием полной атриовентрикулярной блокады. Смертность при полной блокаде правой ножки пучка Гиса значительно увеличивается (по некоторым данным, до 35–45%).

Сочетание блокады правой ножки и передней или задней ветви левой ножки пучка Гиса наблюдается чаще при обширных ИМ передней стенки, чем при инфарктах нижней стенки. Клиническое течение заболевания в этой ситуации обычно тяжелое, часто развиваются недостаточность кровообращения, **кардиогенный шок**. Прогноз неблагоприятный.

Острая сердечная недостаточность

Дисфункция левого желудочка различной степени выраженности наблюдается у большинства больных ИМ. Однако у многих больных инфаркт не сопровождается заметными **гемодинамическими** сдвигами. Приведет ли дисфункция левого желудочка к клиническим проявлениям сердечной недостаточности, зависит от обширности и глубины некроза, наличия или отсутствия нарушений сердечного ритма и проводимости и других осложнений ИМ (в частности, перфорации межжелудочковой перегородки, остро развившейся митральной недостаточности вследствие некроза **сосочковых** мышц), предшествующего поражения миокарда, а иногда и от ошибочного лечения (например, чрезмерного внутривенного введения жидкостей). К развитию острой сердечной недостаточности приводят обширные, **трансмуральные** инфаркты, особенно осложненные желудочковыми **тахикардиями**, полной атриовентрикулярной блокадой.

Состояние сократительной функции миокарда при инфаркте обусловлено изменениями, происходящими в зоне некроза, перинфарктной зоне, а также процессами **ремоделирования** миокарда и состоянием **интактной** зоны.

Зона некроза — это зона нефункционирующего миокарда, она выключена из сокращения и, разумеется, величина этой зоны оказывает влияние на **гемодинамические** показатели. Если некроз составляет около 8% массы левого желудочка, это приводит к нарушению **диастолического** расслабления и наполнения левого желудочка. При величине некроза около 10% массы левого желудочка происходит

снижение фракции выброса, а если некроз достигает 15% массы левого желудочка, это приводит к увеличению конечного **диастолического** давления и объема. При некрозе 25% массы миокарда левого желудочка появляются первые клинические признаки сердечной недостаточности, некроз 40% массы вызывает развитие **кардиогенного шока**.

Определенное значение в развитии сердечной недостаточности при ИМ может иметь формирование аневризмы в зоне некроза в связи с тем, что часть крови из левого желудочка поступает в **аневризматический «мешок»**, вследствие чего еще больше снижается ударный выброс.

Периинфарктная зона включает зону повреждения и зону ишемии. Миокард периинфарктной зоны жизнеспособен, однако находится в условиях **гипоперфузии**, в состоянии гибернации или «оглушения», и сократительная функция его может быть снижена (см. раздел «Патогенез» гл. «Ишемическая болезнь сердца»).

Интактный миокард компенсирует снижение сократительной функции миокарда, обусловленное выключением зоны некроза и нарушением состояния миокарда в периинфарктной зоне. На **интактный** миокард падает большая нагрузка, и его сократительная функция зависит от обширности некроза (чем обширнее некроз, тем меньше масса **интактного** миокарда), выраженности предшествующего **атеросклеротического** кардиосклероза или предыдущих постинфарктных очагов кардиосклероза, нарушений сердечного ритма и адекватности коронарного кровотока возросшим потребностям миокарда.

Постинфарктное ремоделирование миокарда левого желудочка

Ремоделирование миокарда левого желудочка — это изменение геометрии и структуры миокарда как в инфарктной, так и непораженной некрозом зоне. Ремоделирование миокарда начинается уже в первые дни (даже часы) после развития острой коронарной окклюзии (раннее постинфарктное ремоделирование), продолжается как в течение острого и **подострого** периода, так и в постинфарктном периоде. Механизмы **ремоделирования** левого желудочка изучаются с помощью современных методов неинвазивной диагностики: эхокардиографии, **магнитнорезонансной** и компьютерной томографии. Указанные методы позволяют определять такие параметры, как длинную и короткие оси левого желудочка, толщину стенок левого желудочка на различных уровнях, периметр желудочка, зоны асинергии, площадь рубцовой зоны, выраженность **трабекулярности** миокарда, наличие внутриполостных образований.

Установлено, что в первые 2–3 суток от начала ИМ начинается непропорциональное растяжение и истончение миокарда в зоне некроза (**Hutchins и соавт., 1978**). Это обусловлено отеком, воспалением, резорбцией **некротизированного** миокарда, пролиферацией фибробластов и замещением зоны инфаркта соединительной тканью. Указанные процессы ведут к острой **дилатации** и истончению зоны некроза («экспансия инфаркта»), однако они не являются отражением увели-

чения некроза миокарда. «Экспансия инфаркта» обусловлена скольжением **миокардиальных** волокон друг относительно друга в связи с ослаблением связей между кардиомиоцитами в зоне некроза, их растяжением, уменьшением межклеточного пространства (Weisman и соавт., 1988; А. А. Кириченко, 1998).

Наряду с растяжением и истончением зоны некроза уже в ранние сроки после начала ИМ начинаются **дилатация** и **эксцентрическая гипертрофия** миокарда **интактной** зоны, и эти процессы продолжают-ся далее в **подостром** и **постинфарктном** периодах, т.е. после «заживления» миокарда. Pfefferi соавт. (1985) показали, что увеличение полости левого желудочка, т.е. его дилатация, продолжается и через 3 месяца после ИМ.

Раннее **постинфарктное ремоделирование** левого желудочка у больных ИМ способствует развитию острой сердечной недостаточности, аневризмы сердца и разрывам миокарда.

Патогенез острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда

Вследствие наличия зоны некроза и выключения части миокарда из процесса сокращения, а также в связи с нарушением функционального состояния **периинфарктной** зоны и нередко **интактного** миокарда развиваются **систолическая дисфункция** (снижение сократительной способности) и **диастолическая дисфункция** (уменьшение податливости) миокарда левого желудочка. Вследствие падения сократительной функции миокарда левого желудочка и увеличения его конечного **диастолического** давления происходит последовательное повышение давления крови в левом предсердии, в легочных венах, капиллярах и артериях малого круга. Развитию **гипертензии** в малом круге кровообращения способствует также рефлекс **Китаева** — сужение (**спазмирование**) легочных артериол в ответ на рост давления в левом предсердии и легочных венах. Рефлекс Китаева играет двойственную роль: вначале в определенной мере предохраняет переполнение кровью малого круга кровообращения, а в последующем способствует развитию легочной гипертензии и снижению сократительной способности миокарда правого желудочка. В развитии рефлекса Китаева имеет значение активация системы **ренин-ангиотензин II** и **симпатoadреналовой** системы. Результатом повышения давления в левом предсердии и легочных венах является увеличение объема крови в легких, что в свою очередь вызывает уменьшение эластичности и растяжимости легких, глубины дыхания и **оксигенации** крови. Наблюдается также прогрессирующий рост гидростатического давления в легочных капиллярах и, наконец, наступает момент, когда гидростатическое давление начинает значительно превышать коллоидно-осмотическое, в результате чего происходит **пропотевание** плазмы и скопление жидкости вначале в **интерстиции** легких, а затем и в альвеолах, т.е. развивается альвеолярный отек легких. Это в свою очередь вызывает резкое нарушение диффузии кислорода из альвеол в кровь, развитие системной **гипок-**

сии и **гипоксемии** и резкое повышение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран, что еще больше усугубляет отек легких. Повышению проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран способствует высвобождение в условиях гипоксемии и метаболического ацидоза биологически активных веществ **гистамина, серотонина, кининов**.

Активация системы **ренин-ангиотензин II** и **симпатоадреналовой** системы, обусловленная дыхательной недостаточностью, гипоксией, стрессовой ситуацией, при **развитии левожелудочковой** недостаточности играет важную патофизиологическую роль. С одной стороны, это способствует **спазмированию артериол** малого круга и росту в нем давления, с другой стороны, усугубляет **альвеолярно-капиллярную** проницаемость и отек легких. Активация симпатоадреналовой и **ренин-ангиотензиновой** систем вызывает также рост периферического сопротивления (**постнагрузки**), что способствует дальнейшему снижению сердечного выброса и усугублению левожелудочковой недостаточности.

У больных ИМ нередко развиваются **тахии- и брадиаритмии**, которые также способствуют развитию сердечной недостаточности, уменьшая сердечный выброс.

Схема патогенеза острой левожелудочковой недостаточности представлена на рис. 63.

При ИМ может развиваться и **правожелудочковая** недостаточность. Ее развитие обусловлено следующими патогенетическими факторами:

- **прогрессированием** острой левожелудочковой недостаточности, увеличением застоя в малом круге кровообращения, ростом давления в легочной артерии и снижением сократительной способности миокарда правого желудочка;
- вовлечением миокарда правого желудочка в зону некроза и перинфарктной ишемии;
- разрывом **МЖП** (это осложнение может развиваться при обширном **трансмуральном** инфаркте передней стенки левого желудочка с вовлечением **МЖП**); при этом происходят сброс крови из левого желудочка в правый, резкое повышение нагрузки на миокард правого желудочка и снижение его сократительной способности.

При изолированном ИМ правого желудочка недостаточность кровообращения в большом круге развивается без предшествующего застоя в малом круге кровообращения.

Классификация острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда

Одной из наиболее распространенных является классификация Killip, предложенная в 1967 г. и не утратившая своего значения и сегодня. Тяжесть сердечной недостаточности, прогноз и необходимость **гемодинамического** мониторинга определяют на основании **физикального** и рентгенологического исследований (табл. 62).

В. В. Рухсин (1993) предлагает дополнить данную классификацию рубрикой «начальная стадия сердечной **недостаточности**», при которой влажных хрипов в легких еще нет, но в покое отмечаются **синусо-**

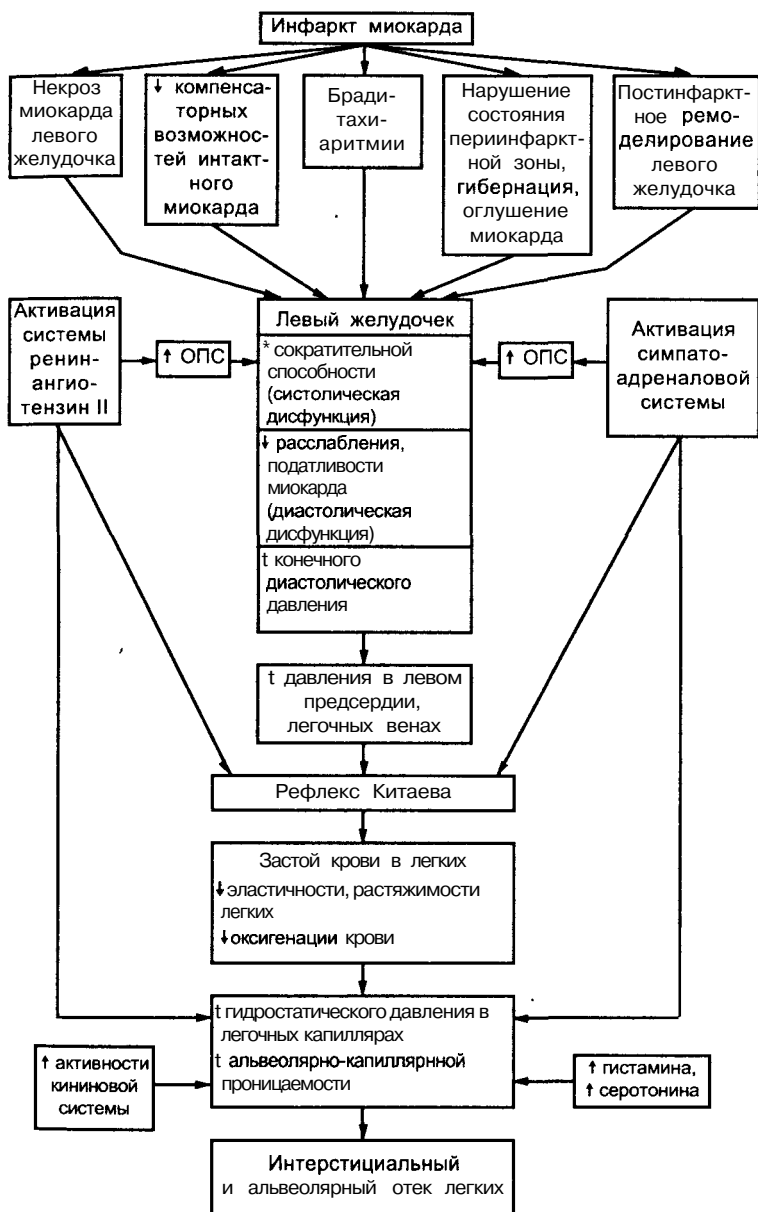


Рис.63. Патогенез левожелудочковой недостаточности.

Табл. 62. *Классификация острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (Killip, 1967)*

Классы (степени тяжести) сердечной недостаточности		Частота	Летальность
Класс I	Клинических признаков сердечной недостаточности нет, мониторинга гемодинамики не требуется	33%	6%
Класс II:	Умеренная сердечная недостаточность (умеренный или среднетяжелый застой в легких, влажные хрипы над базальными отделами легких с обеих сторон, протодиастолический галоп); требуется мониторинг гемодинамики	38%	17%
Класс III:	Тяжелый отек легких; требуется мониторинг гемодинамики	10%	38%
Класс IV:	Кардиогенный шок; требуется мониторинг гемодинамики	19%	80–90%

вая тахикардия, не связанная с болью или лихорадкой, альтернация пульса, цианоз, умеренная одышка, усиливающаяся в положении лежа, жесткое дыхание, сухие свистящие хрипы в легких, а на рентгенограмме легких определяется усиление легочного рисунка.

В 1976 г. Swarm с сотрудниками провели изучение показателей гемодинамики у больных ИМ с использованием «плавающих» катетеров Сван-Ганца, вводимых в легочную артерию. Авторы измеряли заклинивание в легочной артерии (ДЗЛА) и сердечный выброс (с использованием метода термодилуции). ДЗЛА определяется после заклинивания катетера с баллончиком в одной из дистальных ветвей легочной артерии. Присутствие катетера в небольшой ветви легочной артерии временно приостанавливает в ней кровоток (за счет обтурации раздутым баллончиком), после чего регистрируется давление дистальнее места обструкции. ДЗЛА косвенно отражает давление в легочных венах и левом предсердии и служит, таким образом, показателем функции левого желудочка. Обычно ДЗЛА эквивалентно конечному диастолическому давлению в левом желудочке. Swarm, Forrester и соавт. (1976) выделили 4 типа нарушений гемодинамики при сердечной недостаточности у больных ИМ (табл. 63).

Наиболее удобной для практического врача следует считать классификацию Killip, модифицированную Karlöner и Ross, которая удачно сочетает клиническую характеристику классов сердечной недостаточности и показатели гемодинамического статуса (табл. 64).

Клиническая картина острой левожелудочковой недостаточности

Клинические проявления острой левожелудочковой недостаточности зависят от ее степени тяжести или класса по Killip (см. табл. 62).

Умеренная степень острой левожелудочковой недостаточности у

Табл. 63. *Классификация сердечной недостаточности при инфаркте миокарда с учетом показателей гемодинамики (Swann, Forrester и соавт., 1976)*

Гемодинамические группы	Особенности клинической картины	Сердечный индекс, л/мин/м ²	ДЗЛА, мм. рт. ст.	Большая летальность, %
I (нормальная гемодинамика)	Застоя в легких и признаков гипоперфузии на периферии нет	> 2.2	«18	3%
II (легочный застой)	Застой в легких с нормальной периферической перфузией	> 2.2	> 18	9%
III (периферическая гипоперфузия)	Периферическая гипоперфузия (артериальная гипотензия, холодный пот, нарушение перфузии почек, головного мозга) без застоя в легких	≤ 2.2	≤ 18	23%
IV (периферическая гипоперфузия и легочный застой)	Симптомы периферической гипоперфузии (см. выше) и выраженный застой в легких	≤ 2.2	> 18	51%

Примечание:

- Сердечный индекс — отношение величины сердечного выброса к площади поверхности тела (норма 2.5–4.5 л/мин/м²)
- Сердечный выброс — количество крови, выбрасываемое сердцем за 1 мин
- ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии (в норме 8–12 мм. рт. ст.).

больных ИМ проявляется небольшой одышкой, небольшим цианозом губ, носа, ушных раковин, тахикардией (при этом ЧСС обычно не превышает 100–110 мин⁻¹, и тахикардия не обусловлена повышением температуры тела или болевым синдромом), глухостью тонов сердца, отсутствием в легких крепитации или мелкопузырчатых хрипов, усилением сосудистого рисунка легких на рентгенограмме.

Выраженная степень острой левожелудочковой недостаточности характеризуется значительной одышкой (при этом больной пытается занять возвышенное положение), цианозом, тахикардией (ЧСС обычно превышает 100–110 мин⁻¹), глухостью сердечных тонов, появлением протодиастолического ритма галопа, акцентом II тона на легочной артерии, значительным снижением величины пульса и артериального давления, появлением в нижних отделах легких мелкопузырчатых

Табл. 64. *Классификация сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (Karliner и Ross, с изм.)*

Класс (степень) СН	Клинические особенности	Системное АД	СИ л/мин/м ²	ДЗЛА мм. рт. ст.	ОПСС
I	Явных признаков СН нет или есть «стертые» проявления	N или *	N (2.5–4.5) или t	t	N
II	Умеренный или средней тяжести застой в легких (крепитация, влажные хрипы не более чем над 50% поверхности легких, ритм галопа)	N или ↓	↓ (2.2–2.5)	tt	t
III	Тяжелый отек легких	↓	↓↓ (1.8–2.2)	ttt	tt
IV	Шок (гипоперфузия тканей, снижение температуры тела, холодный пот, падение диуреза, спутанное сознание)				
	• кардиогенный	< 90 мм. рт. ст	↓↓↓ (≤ 1.8)	ttt	ttt
	• гиповолемический	< 90 мм. рт.ст	Ш (≤ 1–8)	N или ↓	ttt

Примечания:

СН — сердечная недостаточность

СИ — сердечный индекс (см. примечание к табл. 63)

Норма СИ 2.5–4.5 л/мин/м²Снижение СИ ↓ 2.2–2.5 л/мин/м²Гипоперфузия СИ ↓↓ 1.8–2.2 л/мин/м²Шок ↓↓↓ СИ < 1.8 л/мин/м²

ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление

ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии (в норме 10–18 мм. рт. ст)

N — норма

↓ — снижение

t — повышение

хрипов и крепитации, выраженных **рентгенологических** симптомов застоя в легких (венозное полнокровие, субсегментарные ателектазы, усиление сосудистого рисунка).

*Наиболее тяжелая степень острой левожелудочковой недостаточности проявляется **сердечной астмой** и альвеолярным отеком легких. Больной испытывает резко выраженное **удушье**, ощущение нехватки воздуха и сильное чувство страха смерти, ведет себя беспокойно, судорожно хватая ртом воздух, занимает вынужденное полувысошенное или сидячее положение. Дыхание частое, поверхностное, одышка носит смешанный или преимущественно **инспираторный** характер. Описанный **симптомокомплекс** получил название сердечной астмы, которую необходимо дифференцировать с бронхиальной астмой. Сравнительная характеристика сердечной и бронхиальной астмы представлена в табл. 65. При **прогрессировании** левожелудочковой недостаточ-*

Табл. 65. Дифференциальная диагностика сердечной и бронхиальной астмы

Признаки	Бронхиальная астма	Сердечная астма при инфаркте миокарда
Анамнез	Указание на различные виды аллергии (чаще всего к домашней пыли), приступы удушья с сухими свистящими хрипами, больной состоит на диспансерном учете по поводу бронхиальной астмы	Часто указания на предшествовавшие развитию инфаркта миокарда приступы стенокардии напряжения, симптомы дестабилизации стенокардии
Возраст пациента	Начало болезни чаще в молодом или среднем возрасте	Чаще всего пожилой или средний возраст
Внешний вид больного	Диффузный серый цианоз, возможны признаки обезвоживания при затяжных и частых приступах	Выраженный акроцианоз , возможны периферические отеки
Кисти и стопы больного	Теплые на ощупь	Холодные, синюшные
Положение больного	Сидя или стоя с упором на руки	Полусидя или сидя с опущенными ногами
Характер одышки	Экспираторная («невозможно выдохнуть»), сухие свистящие хрипы слышны на расстоянии, выдох удлинен	Смешанная или инспираторная («невозможно вдохнуть»), клочущее дыхание
Аускультативная картина в легких	Сухие, свистящие, иногда жужжащие хрипы, удлиненный выдох	Мелкопузырчатые хрипы, крепитация, при дальнейшем развитии сердечной астмы — крупнопузырчатые, клочущие хрипы
Аускультация сердца	Тоны сердца ритмичны, приглушены, лучше слышны в области мечевидного отростка	Тоны сердца глухие, часто аритмичные, ритм галопа
Мокрота	Скудная, стекловидная, отходит с трудом	Обильная, пенистая, розовая
Прогностическое значение появления мокроты	Свидетельствует о скором окончании приступа	Свидетельствует о нарастании левожелудочковой недостаточности
Эозинофилы и спирали Куршмана в мокроте	Очень характерны	Отсутствуют
Эритроциты в мокроте	Отсутствуют	Характерны
ЭКГ	Высокие не расширенные зубцы PII, PIII, aVF, V1-2 (P pulmonale) — признак перегрузки миокарда правого предсердия, возможны признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, блокады правой ножки пучка Гиса	Признаки инфаркта миокарда, часто различные нарушения ритма сердца и проводимости

Табл. 65. Дифференциальная диагностика сердечной и бронхиальной астмы (окончание)

Признаки	Бронхиальная астма	Сердечная астма при инфаркте миокарда
Рентгенография легких	Признаки эмфиземы легких	Признаки венозного застоя, расширение корней легких, очаговые округлые тени по всей поверхности легких
Применение нитроглицерина	Не изменяет состояния	Улучшает состояние
Введение фуросемида в вену	Не улучшает состояния	Улучшает состояние

ности у больного появляются кашель с отделением пенистой розовой мокроты и «клокочущее» дыхание, на расстоянии слышны крупнопузырчатые влажные хрипы, проводящиеся из трахеи и крупных бронхов (симптом «кипящего самовара»). Указанные симптомы свидетельствуют о развитии у пациента отека легких. При тяжелом и продолжительном течении отека легких откашливается большое количество пенистой, розовой мокроты (до 2–3 л в сутки).

Пульс частый, очень низкого наполнения, едва прощупывается (нитевидный пульс) часто аритмичный, артериальное давление низкое. Тоны сердца глухие, у многих определяется аритмия, прослушиваются **протодиастолический** ритм галопа, акцент II тона на легочной артерии. При перкуссии легких определяется укорочение перкуторного звука в нижних отделах, иногда зона притупления доходит до углов лопаток. В легких прослушиваются в большом количестве влажные разнокалиберные хрипы и крепитация. Вначале хрипы и крепитация выслушиваются в нижних отделах, затем по мере нарастания отека — над 50% поверхности легких и даже больше. В связи с набуханием слизистой оболочки бронхов могут появиться сухие, свистящие хрипы и значительное удлинение выдоха, что может еще больше затруднять дифференциальную диагностику с бронхиальной астмой.

На рентгенограмме легких отмечаются венозное полнокровие, значительное увеличение корней легких (они приобретают форму «бабочки»), иногда определяются округлые очаговые тени, разбросанные по легочным полям.

При прогрессировании левожелудочковой и присоединении правожелудочковой недостаточности у больного появляются чувство тяжести и боль в области правого подреберья, что обусловлено острым набуханием печени. При осмотре обращает на себя внимание набухание шейных вен, появляется положительный симптом **Плеша** — надавливание на увеличенную печень вызывает набухание вен шеи. Характерны увеличение печени и ее болезненность при пальпации. У некоторых больных может появиться **пастозность** голеней и стоп.

В табл. 66 приведены основные показатели гемодинамики у здоровых людей.

Табл. 66. Основные показатели гемодинамики в норме

Показатель	Величина в норме
Ударный (систолический) объем крови — количество крови, выбрасываемое в аорту (или в легочную артерию) во время систолы желудочков, представляет собой разницу между конечным диастолическим и конечным систолическим объемами желудочков	70–90 мл
Конечный диастолический объем левого желудочка	около 130 мл
Конечный систолический объем левого желудочка	50–60 мл
Фракция выброса — показатель глобальной сократимости миокарда, представляет собой отношение ударного объема к конечному диастолическому объему	50–75% (Ф. И. Комаров, 1976); 65–67% (Н. М. Мухарлямов, 1975)
Минутный объем или сердечный выброс — количество крови, выбрасываемое левым желудочком в аорту за 1 мин = ударный объем $\times$ частоту сокращений сердца (интегральный показатель работы сердца)	4.5–5.5 л/мин
Сердечный индекс — отношение величины сердечного выброса к площади поверхности тела	2.5–4.5 л/мин/м ²
Общее периферическое сосудистое сопротивление	700–1600 дин $\times$ с/см ⁵

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок — крайняя степень левожелудочковой недостаточности, характеризующаяся резким снижением сократительной функции миокарда (падением ударного и минутного выброса), которое не компенсируется повышением сосудистого сопротивления и приводит к неадекватному кровоснабжению всех органов и тканей, прежде всего, жизненно важных органов.

Следует отметить, что Кардиогенный шок может развиваться не только при ИМ, но и при других тяжело протекающих заболеваниях миокарда, например, при **идиопатическом** миокардите **Абрамова-Фидлера**, **дилатационной кардиомиопатии** и др. В данном разделе речь идет о **кардиогенном шоке** при ИМ,

По данным Scheldt и соавт. (1970), Кардиогенный шок развивается у 20% больных ИМ. Однако согласно результатам недавно проведенных больших рандомизированных исследований эффективности **тромболитической** терапии (Goldberg и соавт., 1999), при своевременном применении современных методов лечения ИМ, в первую очередь **тромболиза**, Кардиогенный шок встречается у 7% больных. Кардиогенный шок является причиной смерти 60% больных ИМ, умерших после **тромболитической** терапии (Holmes и соавт., 1995). И. Е. Ганелина (1970), Е. И. Чазов (1997) выделяют следующие формы кардиогенного шока:

- рефлекторный;
- истинный Кардиогенный;

- ареактивный;
- аритмический;
- из-за разрыва миокарда.

Патогенез кардиогенного шока

Патогенез рефлекторной формы кардиогенного шока

Рефлекторная форма занимает особое место среди других форм кардиогенного шока. В ее происхождении основную роль играет не столько тяжелое поражение миокарда, сколько отсутствие компенсаторного повышения периферического сосудистого сопротивления. Напротив, при рефлекторной форме кардиогенного шока наблюдается расширение периферических сосудов и падение артериального давления, тяжелого поражения миокарда нет. Рефлекторная форма кардиогенного шока обусловлена развитием рефлекса **Бецольда-Яриша** с рецепторов левого желудочка при ишемии миокарда. Задняя стенка левого желудочка обладает большей чувствительностью к раздражению этих рецепторов. Поэтому рефлекторная форма шока чаще наблюдается в периоде интенсивных болей при ИМ задней стенки левого желудочка. Учитывая патогенетические особенности рефлекторной формы кардиогенного шока, более правильной следует считать точку зрения, согласно которой надо эту форму считать не шоком, а болевым коллапсом или резко выраженной артериальной гипотензией у больного с ИМ.

Патогенез истинного кардиогенного шока

Именно эта форма кардиогенного шока полностью соответствует определению шока при ИМ, которое было приведено выше.

Истинный кардиогенный шок, как правило, развивается при обширном трансмуральном ИМ. Более чем у $\frac{2}{3}$ больных на секции обнаруживается стенозирование 75% или более просвета трех основных коронарных артерий, включая переднюю нисходящую коронарную артерию. При этом почти у всех больных с кардиогенным шоком имеется **тромботическая** коронарная окклюзия (Antman, Braunwald, 2001). Возможность развития кардиогенного шока значительно возрастает у больных с повторным ИМ.

Основными патогенетическими факторами истинного кардиогенного шока являются следующие.

Снижение насосной (сократительной) функции миокарда

Этот патогенетический фактор является основным. Снижение сократительной функции миокарда обусловлено прежде всего исключением **некротизированного** миокарда из процесса сокращения. Кардиогенный шок развивается при величине зоны некроза равной или превышающей 40% массы миокарда левого желудочка. Большая роль принадлежит также состоянию **периинфарктной** зоны, в которой при наиболее тяжелом течении шока образуются некрозы (таким образом,

инфаркт расширяется), о чем свидетельствует стойкий подъем в крови уровня КФК-МВ и КФК-МВ_{mass}. Большую роль в снижении сократительной функции миокарда играет также процесс его ремоделирования, начинающийся уже в первые дни (даже часы) после развития острой коронарной окклюзии (см. раздел «Патоморфология» гл. «Инфаркт миокарда»).

Развитие патофизиологического порочного круга

При кардиогенном шоке у больных ИМ развивается патофизиологический порочный круг, который усугубляет течение этого грозного осложнения ИМ. Начинается этот механизм с того, что в результате развития некроза, особенно обширного и **трансмурального**, происходит резкое снижение систолической и **диастолической** функции миокарда левого желудочка. Выраженное падение ударного объема приводит, в конечном счете, к снижению давления в аорте и уменьшению коронарного **перфузионного** давления и, следовательно, к уменьшению коронарного кровотока. В свою очередь, снижение коронарного кровотока усугубляет ишемию миокарда и тем самым еще больше нарушает систолическую и **диастолическую** функции миокарда. Неспособность левого желудочка к опорожнению также приводит к увеличению **преднагрузки**. Под **преднагрузкой** понимают степень растяжения сердца во время диастолы, она зависит от величины венозного притока крови к сердцу и растяжимости миокарда. Увеличение преднагрузки сопровождается расширением неповрежденного хорошо перфузируемого миокарда, что в свою очередь в соответствии с механизмом **Франка-Старлинга**, ведет к увеличению силы сердечных сокращений. Этот компенсаторный механизм восстанавливает ударный объем, но фракция выброса — показатель **глобальной** сократимости миокарда — снижается в связи с ростом конечного **диастолического** объема. Наряду с этим **дилатация** левого желудочка приводит к повышению постнагрузки — т.е. степени напряжения миокарда во время систолы в соответствии с законом Лапласа. Этот закон гласит, что напряжение волокон миокарда равно произведению давления в полости желудочка на радиус желудочка, деленному на толщину стенки желудочка. Таким образом, при одном и том же аортальном давлении постнагрузка, которую испытывает **дилатированный** желудочек, выше, чем при нормальных размерах желудочка (**Braunwald, 2001**).

Однако, величина постнагрузки определяется не только размерами левого желудочка (в данном случае степенью его **дилатации**), но и системным сосудистым сопротивлением. Снижение сердечного выброса при кардиогенном шоке приводит к компенсаторному периферическому вазоспазму, в развитии которого принимают участие **симпатoadренальная** система, **эндотелиальные вазоконстрикторные** факторы (см. раздел «Патогенез» гл. «Ишемическая болезнь сердца»), система **ренин-ангиотензин-П**. Повышение системного периферического сопротивления направлено на повышение **артериального** давления и улучшение кровоснабжения жизненно важных органов, но оно

значительно увеличивает постнагрузку, что в свою очередь ведет к повышению потребности миокарда в **кислороде**, усугублению ишемии и дальнейшему снижению сократительной способности миокарда и увеличению конечного **диастолического** объема левого желудочка. Последнее обстоятельство способствует увеличению легочного застоя и, следовательно, гипоксии, которая усугубляет ишемию миокарда и снижение его сократительной способности. Далее все снова происходит так, как было описано выше.

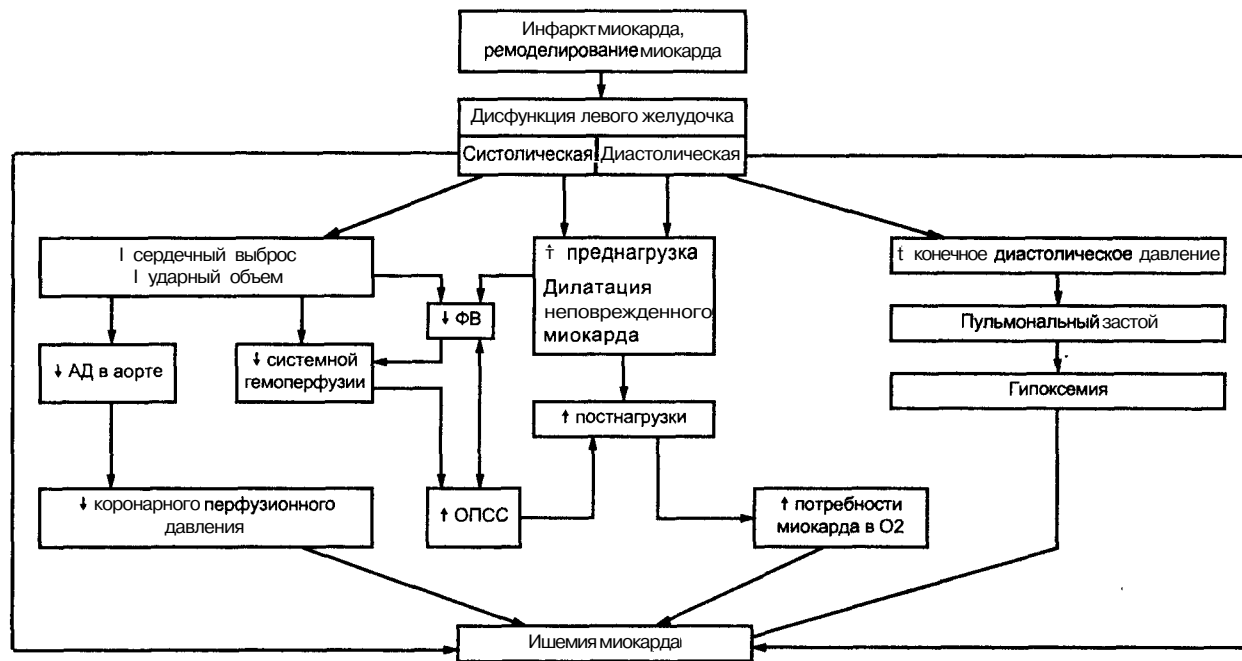
Патофизиологический порочный круг при кардиогенном шоке представлен на рис. 64.

Нарушения в системе микроциркуляции и уменьшение объема циркулирующей крови

Как указывалось ранее, при истинном кардиогенном шоке возникают распространенная **вазоконстрикция** и увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. Эта реакция носит компенсаторный характер и направлена на поддержание артериального давления и обеспечение кровотока в жизненно важных органах (головном мозге, почках, печени, миокарде). Однако продолжающаяся вазоконстрикция приобретает патологическое значение, так как приводит к гипоперфузии тканей и нарушениям в системе микроциркуляции. **Микроциркуляторная** система является наибольшей сосудистой емкостью в организме человека, составляя свыше 90% сосудистого русла. **Микроциркуляторные** нарушения способствуют развитию тканевой гипоксии. Метаболические продукты тканевой гипоксии вызывают **дилатацию** артериол и **прекапиллярных** сфинктеров, а более резистентные к гипоксии **венулы** остаются **спазмированными**, в результате чего кровь депонируется в капиллярной сети, что приводит к уменьшению массы циркулирующей крови. Наблюдается также выход жидкой части крови в тканевые **интерстициальные** пространства. Уменьшение венозного возврата крови и количества циркулирующей крови способствует дальнейшему снижению сердечного выброса и гипоперфузии тканей, еще больше усугубляет периферические микроциркуляторные нарушения вплоть до полного прекращения кровотока с развитием полиорганной недостаточности. Кроме того, в микроциркуляторном русле снижается стабильность форменных элементов крови, развивается **внутрисосудистая** агрегация тромбоцитов и эритроцитов, повышается вязкость крови, возникают микротромбозы. Эти явления усугубляют тканевую гипоксию. Таким образом, можно считать, что и на уровне системы микроциркуляции развивается своеобразный патофизиологический порочный круг.

Патогенез ареактивной формы кардиогенного шока

Аналогичен патогенезу истинного кардиогенного шока, но патогенетические факторы значительно более выражены, действуют продолжительнее, и шок **ареактивен** по отношению к лечебным мероприятиям.



Примечания: АД — артериальное давление; ФВ — фракция выброса; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; ↑ — повышение; ↓ — снижение.

Рис. 64. Патофизиологический порочный круг при истинном кардиогенном шоке.

Патогенез аритмической формы кардиогенного шока

Аритмическая форма кардиогенного шока обусловлена чаще всего пароксизмальной желудочковой тахикардией, пароксизмом трепетания предсердия или дистальным типом полной атриовентрикулярной блокады. Соответственно можно различать тахисистолический и брадисистолический варианты аритмической формы кардиогенного шока. Развитие аритмического кардиогенного шока обусловлено уменьшением ударного объема и сердечного выброса (минутного объема крови) при названных аритмиях и атриовентрикулярной блокаде с последующим включением вышеуказанных патофизиологических порочных кругов (см. «Патогенез истинного кардиогенного шока»).

Патогенез шока из-за разрывов миокарда

При ИМ могут быть внутренние и наружные разрывы миокарда (см. раздел «Разрывы сердца»). Основными патогенетическими факторами шока, обусловленного разрывом миокарда, являются:

- резко выраженное рефлекторное падение артериального давления (коллапс) вследствие раздражения рецепторов перикарда излившейся кровью;
- механическое препятствие к сокращению сердца в виде тампонады сердца (при наружном разрыве);
- резко выраженная перегрузка определенных отделов сердца (при внутренних разрывах миокарда);
- падение сократительной функции миокарда.

Клиническая картина истинного кардиогенного шока

Истинный кардиогенный шок развивается обычно у больных с обширным трансмуральным ИМ передней стенки левого желудочка (часто при этом наблюдается тромбоз двух или трех коронарных артерий). Возможно развитие кардиогенного шока и при обширных трансмуральных инфарктах задней стенки, особенно при одновременном распространении некроза на миокард правого желудочка. Кардиогенный шок нередко осложняет течение повторных ИМ, особенно сопровождающихся нарушениями сердечного ритма и проводимости, или при наличии симптомов недостаточности кровообращения еще до развития ИМ.

Клиническая картина кардиогенного шока отражает выраженные нарушения кровоснабжения всех органов, в первую очередь жизненно важных (головного мозга, почек, печени, миокарда), а также признаки недостаточного периферического кровообращения, в том числе в системе микроциркуляции. Недостаточность кровоснабжения головного мозга приводит к развитию дисциркуляторной энцефалопатии, гипоперфузия почек — к острой почечной недостаточности, недостаточное кровоснабжение печени может вызывать образование в ней очагов некроза, нарушение кровообращения в желудочно-кишечном тракте может быть причиной острых эрозий и язв. Гипоперфузия периферических тканей приводит к тяжелым трофическим нарушениям.

Общее состояние больного с кардиогенным шоком тяжелое. Больной заторможен, сознание может быть затемнено, возможна полная потеря сознания, реже наблюдается кратковременное возбуждение. Основными жалобами больного являются жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, «туман перед глазами», сердцебиения, ощущение перебоев в области сердца, иногда за груди́нные боли.

При осмотре больного обращает на себя внимание «серый цианоз» или бледно-цианотичная окраска кожи, может быть выраженный акроцианоз. Кожа влажная, холодная. Дистальные отделы верхних и нижних конечностей мраморно-цианотичные, кисти и стопы холодные, отмечается цианоз подногтевых пространств. Характерно появление симптома «белого пятна» — удлинение времени исчезновения белого пятна после надавливания на ноготь (в норме это время меньше 2 с). Приведенная симптоматика является отражением периферических микроциркуляторных нарушений, крайней степенью которых могут быть некрозы кожи в области кончика носа, ушных раковин, дистальных отделов пальцев рук и ног.

Пульс на лучевых артериях нитевидный, часто аритмичный, нередко вообще не определяется. Артериальное давление резко снижено, всегда меньше 90 мм. рт. ст. Характерно снижение пульсового давления, по данным А. В. Виноградова (1965), оно обычно ниже 25—20 мм. рт. ст. При перкуссии сердца выявляется расширение его левой границы, характерными аускультативными признаками являются глухость сердечных тонов, аритмии, негромкий систолический шум на верхушке сердца, протодиастолический ритм галопа (патогномоничный симптом выраженной левожелудочковой недостаточности).

Дыхание обычно поверхностное, может быть учащенным, особенно при развитии «шокового» легкого. Наиболее тяжелое течение кардиогенного шока характеризуется развитием сердечной астмы и отека легких. В этом случае появляется удушье, дыхания становится kloкочущим, беспокоит кашель с отделением розовой пенистой мокроты. При перкуссии легких определяется притупление перкуторного звука в нижних отделах, здесь же выслушиваются крепитация, мелкопузырчатые хрипы вследствие альвеолярного отека. Если альвеолярного отека нет, крепитация и влажные хрипы не выслушиваются или определяются в небольшом количестве как проявление застоя в нижних отделах легких, возможно появление небольшого количества сухих хрипов. При выраженном альвеолярном отеке влажные хрипы и крепитация выслушиваются более, чем над 50% поверхности легких (см. раздел «Острая сердечная недостаточность»).

При пальпации живота патологии обычно не выявляется, у некоторых больных может определяться увеличение печени, что объясняется присоединением правожелудочковой недостаточности. Возможно развитие острых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, что проявляется болями в эпигастрии, иногда кровавой рвотой, болезненностью при пальпации подложечной области. Однако указанные изменения желудочно-кишечного тракта наблюдаются редко.

Важнейшим признаком кардиогенного шока является олигурия или олигоанурия, при катетеризации мочевого пузыря количество отделяемой мочи составляет менее 20 мл/ч.

Основные гемодинамические проявления истинного кардиогенного шока

(Califf, Bengston, 1994; Webb, Hochman, 1997)

- Систолическое артериальное давление ниже 90 мм. рт.ст.;
- снижение среднего артериального давления (по сравнению с исходным) > 30 мм. рт. ст. в течение ≤ 30 мин (констатируется при мониторинговании артериального давления). Среднее артериальное давление рассчитывается по формуле Хикема:

$$\text{Среднее артериальное давление} = \text{ДД} + \frac{1}{3}\text{ПД},$$

где ДД — диастолическое АД, ПД — пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим АД);

- давление заклинивания в легочной артерии > 15 мм. рт. ст.;
- сердечный индекс $< 2.2 \text{ л}/(\text{мин} \times \text{м}^2)$.

Лабораторные данные

Биохимический анализ крови. Повышение содержания билирубина (преимущественно за счет конъюгированной фракции); увеличение уровня глюкозы (гипергликемия может быть проявлением сахарного диабета, манифестация которого спровоцирована ИМ и кардиогенным шоком, или возникать под влиянием активации симпатoadrenalовой системы и стимуляции гликогенолиза); повышение содержания в крови мочевины и креатинина (как проявление острой почечной недостаточности, обусловленной гипоперфузией почек; увеличение уровня аланиновой аминотрансферазы (отражение нарушения функциональной способности печени).

Коагулограмма. Повышение свертывающей активности крови; гиперагрегация тромбоцитов; высокое содержание в крови продуктов деградации фибриногена и фибрина — маркеров ДВС-синдрома;

Исследование показателей кислотно-щелочного равновесия. Выявляет признаки метаболического ацидоза (снижение рН крови, дефицит буферных оснований);

Исследование газового состава крови. Выявляет снижение парциального напряжения кислорода.

Степени тяжести кардиогенного шока

С учетом выраженности клинических проявлений, ответной реакции на проводимые мероприятия, показателей гемодинамики выделяют 3 степени тяжести кардиогенного шока (В. Н. Виноградов, 1961; А. С. Сметнев, 1971; В. Н. Захаров, З. К. Трушинский, 1989; Ю. М. Поздняков, В. Б. Красницкий, 2001; с изм. и доп.) (табл. 67).

Табл. 67. Степени тяжести кардиогенного шока

Показатели	Степени тяжести кардиогенного шока		
	I	II	III
Длительность шока	Не более 3–5 ч	5–10 ч	Больше 10 ч (иногда 24–72 ч)
*Уровень артериального давления	АДс < 90 мм. [5т. ст (90–81 мм. рт. ст)	АДс 80– 61 мм. рт. ст	АДс < 60 мм. рт. ст АДд может упасть до 0
*Пульсовое артериальное давление	30–25 мм. рт. ст	20–15 мм. рт. ст	< 15 мм. рт. ст
Частота сердечных сокращений	100–110 мин ⁻¹	110–120 мин ⁻¹	> 120 мин ⁻¹
Выраженность симптомов шока	Симптомы шока выражены слабо	Симптомы шока выражены значительно	Симптомы шока выражены очень резко, течение шока крайне тяжелое
Выраженность симптомов сердечной недостаточности	Сердечная недостаточность отсутствует или слабовыражена	Выраженные симптомы острой левожелудочковой недостаточности, у 20% больных — отек легких	Тяжелое течение сердечной недостаточности, бурный отек легких
Прессорная реакция на лечебные мероприятия	Быстрая (через 30–60 мин), устойчивая	Замедленная, неустойчивая, периферические признаки шока возобновляются в течение суток	Неустойчивая, кратковременная, часто вообще отсутствует (ареактивное состояние)
Диурез, мл/ч	Снижен до 20	< 20	0
Величина сердечного индекса, л/мин/м ²	Уменьшение до 1.8	1.8–1.5	1.5 и ниже
"Давление заклинивания в легочной артерии, мм. рт. ст	Увеличение до 24	24–30	30 и выше
Парциальное напряжение кислорода в крови, рО ₂ мм. рт. ст	Снижение до 60 мм. рт. ст	60–55 мм. рт. ст	50 и ниже

Примечания:

АДс — артериальное давление систолическое

АДд — артериальное давление диастолическое

* — величины артериального давления могут значительно колебаться

** — при ИМ правого желудочка и гиповолемическом варианте шока давление заклинивания в легочной артерии снижено.

Диагноз истинного кардиогенного шока

Диагностические критерии кардиогенного шока представлены в табл. 68.

Табл. 68. *Диагностические критерии кардиогенного шока*

-
1. Симптомы недостаточности периферического кровообращения:
 - бледно-цианотичная, «мраморная», влажная кожа
 - акроцианоз
 - спавшиеся вены
 - холодные кисти и стопы
 - снижение температуры тела
 - удлинение времени исчезновения белого пятна после надавливания на ноготь > 2 с (снижение скорости периферического кровотока)
 2. Нарушение сознания (заторможенность, спутанность сознания, возможно бессознательное состояние, реже — возбуждение)
 3. **Олигурия** (снижение диуреза < 20 мл/ч), при крайне тяжелом течении — анурия
 4. Снижение систолического артериального давления до величины < 90 мм. рт. ст (по некоторым данным < 80 мм. рт. ст), у лиц с предшествовавшей артериальной гипертензией < 100 мм. рт. ст. Длительность гипотензии > 30 мин
 5. Снижение пульсового артериального давления до 20 мм. рт. ст и ниже
 6. Снижение среднего артериального давления < 60 мм. рт. ст или при мониторировании снижение (по сравнению с исходным) среднего артериального давления > 30 мм. рт. ст в течение $\geq$ 30 мин
 7. **Гемодинамические критерии:**
 - давление «заклинивания» в легочной артерии > 15 мм. рт. ст (> 18 мм. рт. ст, по Antman, Braunwald)
 - сердечный индекс < 1.8 л/(мин $\times$ м²)
 - повышение общего периферического сосудистого сопротивления
 - увеличение конечного диастолического давления левого желудочка
 - снижение ударного и минутного объемов
-

Поставить клинический диагноз кардиогенного шока у больных ИМ можно на основании обнаружения первых 6 доступных критериев. Определение гемодинамических критериев (пункт 7) для постановки диагноза кардиогенного шока обычно не является обязательным, но весьма целесообразно для организации правильного лечения.

Клиническая картина рефлекторной формы кардиогенного шока

Как было указано ранее, рефлекторная форма кардиогенного шока развивается вследствие рефлекторных воздействий из очага некроза на тонус периферических сосудов (общее периферическое сосудистое сопротивление не возрастает, а наоборот падает, вероятно, в связи со снижением активности симпатoadреналовой системы).

Рефлекторный кардиогенный шок развивается обычно в первые часы заболевания, в период сильных болей в области сердца. Для рефлекторной формы кардиогенного шока характерны падение артериального давления (обычно АД систолическое около 70–80 мм. рт. ст., реже — ниже) и периферические симптомы недостаточности кровообращения (бледность, холодный пот, похолодание кистей и стоп). Патогномоничной особенностью этой формы шока является брадикардия.

Следует обратить внимание на то, что длительность артериальной гипотензии чаще всего не превышает 1–2 ч, симптомы шока быстро исчезают после купирования болевого синдрома.

Рефлекторная форма кардиогенного шока обычно развивается у больных с первичным и достаточно ограниченным ИМ, локализующимся в задне-нижнем отделе, и достаточно часто сопровождается экстрасистолией, атриовентрикулярной блокадой, ритмом из атриовентрикулярного соединения. В целом, можно считать, что клиника рефлекторной формы кардиогенного шока соответствует I степени тяжести (см. табл. 67).

Клиническая картина аритмической формы кардиогенного шока

Тахисистолический (тахиаритмический) вариант кардиогенного шока

Чаще всего развивается при пароксизмальной желудочковой тахикардии, но может возникать также при суправентрикулярной тахикардии, пароксизмальной мерцательной аритмии и трепетании предсердий. Этот вариант аритмического кардиогенного шока развивается в первые часы (реже — дни) заболевания. Общее состояние больного тяжелое, значительно выражены все клинические признаки шока (значительная артериальная гипотензия, симптомы недостаточности периферического кровообращения, олигоанурия). Приблизительно у 30% больных с тахисистолическим вариантом аритмического кардиогенного шока развивается тяжелая левожелудочковая недостаточность (кардиальная астма, отек легких). Тахисистолический вариант кардиогенного шока может осложниться опасными для жизни состояниями — фибрилляцией желудочков, тромбоэмболии в жизненно важные органы. При этой форме шока часто наблюдаются рецидивы желудочковой пароксизмальной тахикардии, что способствует расширению зоны некроза и развитию затем истинного ареактивного кардиогенного шока.

Брадисистолический (брадиаритмический) вариант кардиогенного шока

Развивается обычно при полной атриовентрикулярной блокаде дистального типа с проведением 2:1, 3:1, медленном идиовентрикулярном и узловом ритмах, синдроме Фредерика (сочетании полной атриовентрикулярной блокады с мерцательной аритмией). Брадисистолический кардиогенный шок наблюдается в первые часы развития обширного и трансмурального ИМ. Течение шока обычно тяжелое, летальность достигает 60% и более. Причинами смерти являются тяжелая левожелудочковая недостаточность, внезапная асистолия сердца, фибрилляция желудочков.

Шок из-за разрыва миокарда

См. раздел «Разрывы сердца»

Разрывы сердца

Разрывы сердца — тяжелейшее и чаще всего фатальное осложнение ИМ. Наблюдаются у 2 5–8% больных ИМ. Чаще разрывы миокарда происходят в течение первых 5–7 суток при первом ИМ. Существует мнение, что повторные ИМ реже осложняются разрывами миокарда, т.к. соединительная ткань, развившаяся после предшествующего инфаркта, является более устойчивой к гипоксии и предохраняет от разрыва миокарда. Нопан (1990), Becker (1996) и Figueras (1998) выделяют группу *факторов риска* развития разрывов сердца у больных ИМ:

- женский пол (у женщин разрывы наблюдаются в 2 раза чаще по сравнению с мужчинами);
- высокое артериальное давление;
- обширное и трансмуральное поражение миокарда (при этом имеется высокий уровень в крови КФК-МВ);
- отсутствие в анамнезе стенокардии (ИМ является первым проявлением ИБС);
- поздняя госпитализация (< 24 ч от начала развития инфаркта);
- чрезмерная физическая активность в течение первой недели после развития ИМ;
- развитие постинфарктной стенокардии;
- лечение больных глюкокортикоидами (они замедляют процессы репарации и образования рубцовой соединительной ткани в зоне некроза) и нестероидными противовоспалительными средствами;
- позднее применение тромболитических препаратов (позже 14 ч от начала ИМ).

Известно, что применение тромболитиков при ИМ уменьшило внутрибольничную летальность, но относительная частота разрывов сердца в качестве причины смерти больных ИМ возрастает (Pollak и соавт., 1994; Becker и соавт., 1996). Объясняется это тем, что под влиянием тромболитиков может произойти кровоизлияние в зону некроза, что предрасполагает к разрыву миокарда. Кроме того, под влиянием тромболитической терапии уменьшается защитная роль пристеночного тромба.

Antman и Braunwald (2001) подчеркивают, что раннее применение тромболитических препаратов и успешное восстановление коронарного кровотока с помощью тромболиза снижают частоту разрывов миокарда и тем самым увеличивают выживаемость больных. Позднее применение тромболитической терапии может увеличивать риск разрывов сердца, несмотря на увеличение выживаемости в целом.

Различают разрывы сердца наружные и внутренние, медленно текущие и одномоментные, ранние и поздние. Ранние разрывы миокарда происходят в течение первых суток, поздние — на 4–7 сутки. Ранние разрывы обусловлены некрозом кардиомиоцитов (в этот период еще не начался процесс рубцевания). В развитии поздних разрывов миокарда важнейшая роль принадлежит растяжению и истончению некротизированного участка миокарда.

Наружные разрывы миокарда

Наружные разрывы миокарда — это разрывы стенки желудочка в области некроза сердечной мышцы с истечением крови в полость перикарда и развитием тампонады сердца. В последнее десятилетие наружный разрыв миокарда занимает третье место после сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

Разрывы стенки инфарктированного желудочка имеют характерные особенности:

- наблюдаются чаще у лиц более молодого возраста по сравнению с пожилыми пациентами и чаще у женщин по сравнению с мужчинами;
 - бывают чаще у лиц с артериальной гипертензией по сравнению с больными, имеющими нормальное артериальное давление;
 - происходят чаще в левом, чем в правом желудочке и очень редко бывают разрывы предсердий,
 - вовлекаются обычно передняя или боковая стенки левого желудочка в зоне конечных разветвлений левой передней нисходящей коронарной артерии;
 - ассоциируются обычно с обширным трансмуральным ИМ с вовлечением в зону некроза по меньшей мере 20% левого желудочка;
 - происходят обычно в сроки 1 день — 3 недели, но чаще всего в 1—4 дни после ИМ;
 - разрывам миокарда предшествуют процессы распространения некроза с истончением инфарктированной зоны;
 - разрывы чаще всего наблюдаются на границе зоны некроза и нормального миокарда;
 - в центре некроза разрывы наблюдаются значительно реже, но если они происходят в этой зоне, то это бывает чаще на второй неделе от начала ИМ;
 - реже происходят разрывы утолщенного миокарда и в области с хорошо развитой коллатеральной сетью;
 - разрывы миокарда чаще наблюдаются у пациентов с первым ИМ.
- В клинической картине наружного разрыва миокарда выделяют два периода — **предразрывный** период и период самого разрыва с развитием тампонады сердца.

Предразрывный период

Характеризуется следующей симптоматикой.

- некупирующаяся, чрезвычайно интенсивная боль в области сердца, часто иррадирующая в межлопаточную область;
- выраженные клинические проявления шока, обусловленные быстро нарастающей тампонадой сердца (кратковременная потеря сознания, падение артериального давления, холодный липкий пот, нитевидный пульс на лучевой артерии);
- ЭКГ-картина **обширного трансмурального ИМ** (чаще передней или **переднебоковой** стенки левого желудочка) с выраженным, более

5 мм подъемом интервала ST над изолинией и наличием патологического QS в двух и более отведениях.

Период разрыва миокарда

Может протекать внезапно или замедленно.

Чаще всего внешний разрыв происходит *внезапно* (у 80–90% больных с разрывом). В момент разрыва быстро развивается тампонада сердца, кровообращение прекращается, характерна следующая симптоматика:

- внезапная потеря сознания;
- резкий цианоз лица и верхней половины туловища;
- выраженное набухание шейных вен, быстрое утолщение шеи;
- исчезновение пульса и артериального давления;
- остановка дыхания через 1–2 мин;
- расширение зрачков;
- электромеханическая диссоциация, т.е. прекращение кровообращения при сохраняющейся электрической активности сердца.

На ЭКГ это проявляется постепенным **урежением** синусового ритма, появлением и **прогрессированием** нарушений атриовентрикулярной проводимости, перемещением водителя ритма в атриовентрикулярное соединение, а затем в желудочки. При появлении идиовентрикулярного ритма желудочковые комплексы становятся уширенными, деформированными, амплитуда их постепенно снижается. У некоторых больных в момент разрыва стенки миокарда может развиваться фибрилляция желудочков. Однако необходимо подчеркнуть, что указанные ЭКГ-проявления электромеханической диссоциации продолжаются недолго, в течение 1–2 минут и, конечно, обычно регистрируются лишь тогда, когда больной находится под ЭКГ-мониторным наблюдением.

Значительно реже наблюдается *медленно текущий разрыв* стенки желудочка, он может продолжаться несколько часов и даже дней. Такой вариант встречается тогда, когда величина разрыва невелика, и в полость перикарда вначале выходит небольшое количество крови, разрыв может даже на некоторое время приостановиться (неполный разрыв). В этой ситуации излившаяся в полость перикарда кровь организуется, успевают образоваться тромбы, которые вместе с перикардом ограничивают дальнейшее поступление крови из полости желудочка в перикард, при этом может сформироваться *псевдоаневризма*. В отличие от истинной аневризмы сердца, всегда содержащей элементы миокарда в составе своей стенки, стенка псевдоаневризмы состоит из перикарда и тромба, и в ней отсутствуют **миокардиальные** элементы и рубцовая соединительная ткань. Псевдоаневризма может достигать большой величины (иногда размеры ее такие же, как истинной аневризмы) и через узкий канал соединяется с полостью левого желудочка. У истинной аневризмы основание, в отличие от псевдоаневризмы, широкое. Псевдоаневризма содержит как старые, так и новые тромбы, поверхностные частицы которых могут отрываться и вызывать тром-

боэмболии различных артерий. Псевдоаневризма легко может разорваться, и жизнь больного всегда находится под угрозой.

Клиническая картина медленно текущего разрыва стенки желудочка характеризуется следующей симптоматикой:

- **интенсивная**, не купируемая боль в области сердца, периодически нарастающая и несколько ослабевающая с последующим усилением болевых ощущений;
- **клиническая картина шока** (больной покрыт холодным потом, характерен серый цианоз, пульс нитевидный, аритмичный, систолическое артериальное давление очень низкое, диастолическое может упасть до нуля); если место разрыва прикрывается тромбом, или формируется псевдоаневризма, симптоматика шока может несколько уменьшиться, уровень артериального давления стабилизироваться;
- перкуссия выявляет расширение границ сердца во все стороны, причем характерно быстрое, прогрессирующее нарастание смещения границ;
- тоны сердца очень глухие (едва прослушиваются), но зато достаточно четко прослушивается трехчленный систолический шум (преимущественно в области верхушки сердца или **кнутри** от нее);
- рентгенологическое исследование сердца выявляет выраженное увеличение сердца во все стороны, можно видеть в области разрыва миокарда выпячивание (псевдоаневризму);
- эхокардиография обнаруживает расширение (увеличение) сердца, наличие в полости перикарда крови, тромбы и псевдоаневризму;
- ЭКГ-картина характеризуется изменениями, аналогичными изменениям, описанным выше (см. симптоматику быстро текущего разрыва миокарда)

К сожалению, большинство больных с медленно текущим разрывом погибают, однако в ряде случаев удается провести пункцию перикарда и срочную операцию по восстановлению целостности левого желудочка прямой шовной техникой или наложением заплаты на место перфорации желудочка с дополнительным коронарным шунтированием при необходимости (И. В. Ключников, 2001).

Внутренние разрывы сердца

К внутренним разрывам сердца относятся разрыв межжелудочковой перегородки (МЖП) и папиллярной мышцы.

Разрыв межжелудочковой перегородки

В среднем разрыв МЖП встречается в 1–4% случаев острого ИМ. По данным Crenshaw и соавт. (2001), в дотромболитическую эру разрыв МЖП наблюдался у 2% больных с ИМ, после внедрения тромболитической терапии при ИМ — у 0,2% больных. Факторами риска разрыва МЖП являются:

- недостаточное развитие коллатеральной сети миокарда;
- пожилой возраст;
- артериальная гипертензия;

- передняя локализация инфаркта;
- возможно, проведение тромболитической терапии (Held и соавт., 1988; Crenshaw и соавт., 2001).

Разрыв МЖП наиболее часто происходит при обширных трансмуральных переднеперегородочных и передних ИМ, особенно, если они осложнены аневризмой левого желудочка. Диаметр разрыва может колебаться от 1–2 см до 4–6 см. При переднеперегородочном инфаркте разрыв МЖП наблюдается в 1,5–2 раза чаще, чем при инфаркте задней стенки левого желудочка. Локализация разрыва МЖП в определенной мере зависит от локализации инфаркта. При переднесептальном ИМ разрыв МЖП происходит ближе к верхушке сердца (в нижней и центральной части перегородки), при нижнедиафрагмальном инфаркте — в базальном отделе МЖП, причем при базальной локализации разрыва прогноз значительно более неблагоприятный.

Разрыв МЖП имеет характерную симптоматику:

- внезапное появление резчайшего приступа **агрудинных** болей, не поддающихся купированию;
- развитие симптоматики тяжелого кардиогенного шока (быстрое падение артериального давления до низких величин, холодный липкий пот, выраженный цианоз, нитевидный аритмичный пульс, иногда затемненное сознание больного);
- появление грубого систолического шума, который локализуется преимущественно слева от грудины в области 4–5 межреберья или над средней третью грудины и часто определяется пальпаторно (систолическое дрожание или «кошачье мурлыканье»); в некоторых случаях шум приобретает **систолодиастолический** характер;
- глухость тонов сердца, может появиться ритм галопа;
- быстро нарастающая **правожелудочковая** недостаточность, обусловленная возникновением межжелудочкового шунта и сбросом крови слева направо (т.е. из левого желудочка в правый; правожелудочковая недостаточность проявляется набуханием шейных вен, быстрым увеличением и болезненностью печени, повышением центрального венозного давления, иногда больные доживают до появления отеков в области стоп и голеней);
- появление в течение нескольких часов или дней **тотальной (право-левожелудочковой)** сердечной недостаточности, которая проявляется одышкой, признаками застоя в легких, увеличенной, болезненной печенью, отеками;
- ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца, появление блокады правой ножки пучка Гиса, полной а-в блокады.

Для диагностики разрыва МЖП широко используется метод эхокардиографии. Двухмерная **эхокардиография** позволяет обнаружить дефект в МЖП, острую перегрузку объемом правого желудочка, **доплероэхокардиография** — выявляет поток крови через дефект из левого желудочка в правый. Можно использовать катетеризацию правого желудочка и правого предсердия с определением насыщения крови кислородом. При дефекте (разрыве) МЖП насыщение крови **кислоро-**

дом в правом желудочке значительно выше, чем в правом предсердии (за счет сброса в правый желудочек оксигенированной крови из левого желудочка). При отсутствии разрыва МЖП насыщение крови кислородом в правом предсердии и правом желудочке одинаково.

Прогноз при разрыве МЖП зависит от величины разрыва, выраженности кардиогенного шока и других осложнений ИМ, своевременности хирургического лечения. При наличии кардиогенного шока больные могут выжить только в том случае, если хирургическое лечение разрыва МЖП будет произведено не позже 48 ч. При небольших разрывах МЖП гемодинамика может стабилизироваться, и больные могут прожить около 1–2 месяцев и даже дольше.

Разрыв сосочковой мышцы

Разрыв сосочковой мышцы является редким, но часто фатальным осложнением трансмурального ИМ. Чаще наблюдается разрыв заднемедиальной сосочковой мышцы при нижнедиафрагмальном инфаркте, реже бывает разрыв переднедиафрагмальной сосочковой мышцы при переднебоковом ИМ. Разрыв сосочковой мышцы правого желудочка бывает исключительно редко. Полный разрыв сосочковых мышц левого желудочка несовместим с жизнью, т.к. развиваются тяжелая митральная недостаточность и бурный отек легких. Частичный разрыв сосочковых мышц также является тяжелым осложнением ИМ, но больные живут дольше, иногда в течение 1–2 недель, и могут быть своевременно прооперированы.

Основными клиническими симптомами разрыва сосочковых мышц левого желудочка являются:

- возобновление резчайших некупирующихся болей в области сердца;
- быстрое развитие тяжело протекающего кардиогенного шока;
- быстрое развитие левожелудочковой недостаточности (выраженная одышка, перерастающая в удушье, кашель с отделением пенистой розовой мокроты, влажные хрипы и крепитация над $2/3$ или всей поверхностью легких, частый нитевидный пульс, ритм галопа);
- внезапное появление грубого систолического шума в области вершины сердца, проводящегося в подмышечную впадину.

В диагностике разрыва сосочковых мышц важную роль играет эхокардиография. Двухмерная эхокардиография выявляет пролабирующую створку митрального клапана, а доплеровское эхокардиографическое исследование выявляет регургитацию крови в левое предсердие. Разрыв сосочковой мышцы правого желудочка наблюдается редко, проявляется развитием острой недостаточности трехстворчатого клапана и быстро прогрессирующей правожелудочковой недостаточности.

Аневризма сердца

Постинфарктная аневризма левого желудочка — это ограниченное выпячивание (выпячивание) участка, подвергшегося **миомаляции**, истонченного и потерявшего сократительную способность. Развивается у 5—

10% больных ИМ, обычно при трансмуральном и расположенном в области передней стенки левого желудочка. У 80% больных с постинфарктной аневризмой она локализуется в области верхушки и передней стенки левого желудочка. Стенка аневризмы истончена, представлена соединительной тканью, замещающей очаг некроза миокарда, иногда в ней содержатся отдельные жизнеспособные миокардиоциты. Часто в аневризме присутствуют тромбы. Различают, в зависимости от сроков формирования, аневризму острую, подострую и хроническую. Острая аневризма развивается в остром периоде ИМ, когда некротизированный участок теряет способность сокращаться и начинает растягиваться и выпячиваться под влиянием внутрижелудочкового давления крови. Существует большая опасность разрыва острой аневризмы. В последующем происходит развитие плотной соединительной ткани в зоне некроза (формируется рубец), иногда даже происходит кальцификация этого участка, стенка аневризмы становится достаточно прочной. Так формируется хроническая аневризма. Угроза разрыва хронической аневризмы очень мала.

Возникновению аневризмы левого желудочка способствуют обширность и трансмуральный характер инфаркта, чрезмерная физическая активность в ранние сроки инфаркта (в острой и подострой стадиях), артериальная гипертензия).

Характерными *клинико-инструментальными признаками* аневризмы левого желудочка являются:

- разлитая **прекордиальная** пульсация или пульсация в области верхушки сердца (соответственно локализации инфаркта в области передней стенки или в области верхушки сердца);
- симптом «коромысла» — несоответствие движения грудной стенки в области патологической пульсации верхушечному толчку;
- уменьшение или даже исчезновение пульсации в области аневризмы в последующем при формировании обширного тромба в **аневризматическом мешке** (признак **непостоянный**);
- расширение границ сердца преимущественно влево, иногда и вверх (границы сердца значительно расширены при большой мешотчатой аневризме);
- ослабление I тона и появление систолического шума в области верхушки сердца (обусловлен относительной митральной недостаточностью, ослаблением сократительной способности миокарда), изредка появляется **диастолический пресистолический шум** (в отличие от митрального стеноза, пресистолический шум переходит в ослабленный, а не хлопающий I тон); возможно появление **протодиастолического ритма галопа**;
- **систолю-диастолический шум «писка»** над областью аневризмы (обусловленный натяжением рубцовой ткани аневризмы, забрасывания в нее крови и завихрениями крови — признак **непостоянный**);
- несоответствие между усиленной пульсацией в области аневризмы и малым пульсом на лучевой артерии, что связано с депонированием определенного объема крови в аневризматическом мешке и, **следовательно**, выбросом в аорту меньшего количества крови;

- «застывшая ЭКГ» — на протяжении многих месяцев и лет на ЭКГ, зарегистрированной в области аневризмы (с места пульсации), сохраняется постоянный подъем интервала ST над изолинией с формированием отрицательного зубца Т или без него (т.е. ЭКГ сходна с монофазной кривой острого периода ИМ); одновременно у большинства больных с аневризмой регистрируются снижение амплитуды зубца R и патологический зубец Q или QS, однако патогномоничным признаком является подъем интервала ST;
- рецидивирующие приступы пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, трепетания предсердия (эти пароксизмальные нарушения часто осложняют течение аневризмы левого желудочка); Обычно для постановки диагноза аневризмы левого желудочка достаточно вышеприведенных клинических и электрокардиографических данных. Кроме того, в настоящее время для диагностики аневризмы левого желудочка широко применяется эхокардиография.

Характерными эхокардиографическими признаками аневризмы левого желудочка являются расширение полости левого желудочка, истончение стенки левого желудочка в области аневризмы, наличие зон акинезии, систолическое выбухание поврежденной стенки (парадоксальная пульсация); отсутствие систолического утолщения стенки или снижение его более чем на 20%; расположение митрального клапана в верхней трети или на середине расстояния между МЖП и задней стенкой левого желудочка; снижение амплитуды раскрытия створок митрального клапана; систолическое прогибание вперед створок митрального клапана; отсутствие сужения полости левого желудочка в области вершины (Ю. М. Поздняков, В. Б. Красницкий, 2001).

Рентгенологическое исследование сердца выявляет ограниченное выбухание по контуру левого желудочка или в области вершины сердца. *Сцинтиграфия миокарда с ²⁰¹Tl* выявляет отсутствие жизнеспособного миокарда в области аневризмы. *Вентрикулография* также выявляет аневризму, зоны акинезии и часто наличие тромба в полости аневризмы. Аневризма левого желудочка и содержащиеся в ней тромбы могут распознаваться также с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии.

Аневризма сердца оказывает неблагоприятное влияние на гемодинамику (в связи с выключением определенного объема крови из циркуляции), может постепенно развиваться недостаточность кровообращения.

При аневризме сердца могут развиваться **тромбозомболические** осложнения, часто возникают нарушения сердечного ритма, прежде всего **пароксизмальные** тахикардии. При развитии **тромбозомболических** осложнений и нарушениях сердечного ритма прогноз становится неблагоприятным, летальность возрастает в 4–6 раз по сравнению с больными, не имеющими аневризм.

Эпистенокардитический перикардит

Инфаркт миокарда может осложняться в остром периоде перикардитом (эпистенокардитический перикардит) у 8–10% больных. Как

правило, это наблюдается при **трансмуральном** и обширном ИМ передней стенки левого желудочка. Обычно локализация перикардита соответствует локализации ИМ. Чаще всего речь идет о фибринозном перикардите, реже развивается **экссудативный** геморрагический перикардит. **Эпистенокардитический** перикардит описан Кернигом и чаще бывает у мужчин. Характерными признаками эпистенокардитического перикардита являются:

- тупая, постоянная давящая (реже острая) боль в области сердца, появляющаяся на 2–3 сутки от начала ИМ, усиливающаяся при дыхании, кашле, наклоне туловища вперед, сгибании головы, запрокидывании головы кзади, ослабевающая в полусидячем положении и в положении лежа на спине; возможна иррадиация боли в область трапецевидных мышц;
- шум трения перикарда, появляющийся через несколько часов после возникновения боли; он лучше выслушивается в области абсолютной тупости сердца, носит скребущий характер, может напоминать хруст снега под ногами, усиливается при надавливании стетоскопом на грудную стенку; шум трения перикарда может быть систоло-диастолическим (прослушивается в систолу и диастолу) или только систолическим; шум сохраняется около 3–8 дней, но иногда исчезает значительно раньше; может восприниматься пальпаторно;
- нарушения ритма сердца часто сопутствуют эпистенокардитическому перикардиту, они обусловлены раздражением миокарда предсердий воспалительным процессом в перикарде, поэтому чаще наблюдаются пароксизмы мерцания и трепетания предсердий, предсердные экстрасистолы, реже — другие нарушения ритма.

Фибринозные перикардиты характеризуются на ЭКГ конкордантным смещением интервала ST кверху в отведениях, отражающих электрические процессы в различных отделах левого желудочка, однако на фоне изменений ЭКГ, характерных для острого периода инфаркта, ЭКГ-признаки фибринозного перикардита на могут быть идентифицированы.

Фибринозный перикардит, как правило, не ухудшает прогноз при ИМ.

Реже наблюдается **экссудативный** перикардит, для которого характерны одышка, положение ортопноэ, набухание шейных вен, расширение границ и глухость тонов сердца, возможно увеличение печени в связи с застоем крови в печеночных венах. В распознавании экссудативного перикардита помогает **эхокардиография**, выявляющая наличие жидкости в полости перикарда.

Как правило, прогноз при выпотном перикардите благоприятен, как и при фибринозном перикардите, выпот постепенно рассасывается, иногда этот процесс занимает продолжительный срок.

Ранняя постинфарктная стенокардия

Ранняя постинфарктная стенокардия — это частые приступы стенокардии напряжения и покоя, возникающие в госпитальном периоде ИМ. У большинства больных ИМ после купирования боли в ост-

ром периоде стенокардия может долго (на протяжении многих месяцев) не беспокоить больного, или могут появляться редкие непродолжительные приступы боли, которые не считаются осложнением ИМ.

Ранняя постинфарктная стенокардия наиболее часто обусловлена многососудистым поражением коронарного русла со стенозированием других коронарных артерий, на данном этапе не являющихся «инфарктосвязанными», т.е. не вызвавших развитие инфаркта. Иногда ранняя постинфарктная стенокардия развивается в связи с недостаточным **тромболизисом** и сохранением остаточного стеноза «инфарктосвязанной артерии». Определенное значение в развитии постинфарктной стенокардии имеют также ремоделирование левого желудочка, повышение давления его заполнения и нарушение сократительной функции. Ранняя постинфарктная стенокардия может проявиться углублением имеющихся отрицательных зубцов Т или появлением новых отрицательных зубцов Т.

Ранняя постинфарктная стенокардия имеет плохой прогноз, т.к. является предиктором рецидива инфаркта и даже внезапной смерти.

Тромбоэмболические осложнения

В связи с активным применением **тромболитической** терапии при ИМ Тромбоэмболические осложнения развиваются нечасто, всего лишь у 2-6% больных (Е. И. Чазов, 1966).

В развитии тромбоэмболии у больных ИМ имеют значение повышение свертывающей активности крови, **атеросклеротическое** поражение артерий, пристеночный тромбоз в зоне инфаркта, наличие тромба в аневризме левого желудочка. Возникновению тромбоэмболии способствуют также тромбофлебиты вен нижних конечностей, длительное соблюдение постельного режима, наличие выраженной недостаточности кровообращения.

Среди **тромбоэмболических** осложнений наиболее часто встречается *тромбоэмболия легочной артерии* (описана в соответствующей главе руководства «Диагностика болезней внутренних органов»).

Тромбоэмболия бифуркации брюшного отдела аорты — редкое **тромбоэмболическое** осложнение ИМ. Характерными признаками являются:

- симметричное нарушение кровообращения в обеих ногах (резкие боли, чувство онемения, ноги становятся холодными, исчезает пульс на нижних конечностях, чувствительность снижена или совсем отсутствует; в последующем развиваются выраженные трофические нарушения кожи, возможно развитие **гангрены**);
- признаки нарушения кровообращения в органах брюшной полости (в частности, развитие кишечной **непроходимости**);
- развитие клинической картины шока;
- быстрое нарастание симптомов интоксикации;
- высокая температура тела, увеличение СОЭ, **нейтрофильный лейкоцитоз**;
- обнаружение тромбоза бифуркации аорты с помощью ультразвукового метода исследования.

Тромбоз эмболия артерий нижних конечностей характеризуется резкими болями в ноге, онемением ноги, выраженной бледностью кожи с **цианотичными** пятнами («мраморность» **кожи**), похолоданием ноги, исчезновением пульса на артериях стопы, голени, развитием в последующем гангрены.

Тромбоз эмболия мезентериальных артерий проявляется сильными болями в животе разлитого характера, выраженной рвотой, парезом кишечника с резким вздутием живота, симптомами перитонита, быстро нарастающей интоксикацией, тяжелым коллапсом, болезненностью при пальпации всего живота, иногда дегтеобразным стулом, выраженным лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Тромбоз эмболия почечной артерии — редкое осложнение ИМ. Наиболее характерными признаками тромбоз эмболии почечной артерии являются:

- сильные боли в поясничной области и соответствующей половине живота, не отдающие в паховую область и половые органы, продолжающиеся около нескольких часов (иногда до 1–2 суток);
- тошнота, рвота (частый, но не постоянный симптом);
- быстрое повышение артериального давления;
- **олигурия**;
- появление в моче белка, макрогематурия или (чаще) микрогематурия, **протеинурия**;
- повышение температуры тела вскоре после появления болей в поясничной области;
- **нейтрофильный** лейкоцитоз, увеличение СОЭ;
- обнаружение зоны инфаркта почек при УЗИ.

Тромбоз эмболия селезеночной артерии — редкое осложнение ИМ. Основными признаками являются резкие боли в области левого подреберья, усиливающиеся при пальпации, дыхании, обнаружение увеличения селезенки, очага некроза (инфаркта) селезенки при ультразвуковом исследовании. Иногда удается выслушать шум трения брюшины над селезенкой при развитии инфаркта селезенки вследствие асептического воспаления брюшины.

Тромбоз эмболия церебральных артерий проявляется внезапной потерей сознания, развитием парезов, **менингеальным** синдромом.

Тромбоз эндокардит

Тромбоз эндокардит — это асептическое воспаление эндокарда с образованием пристеночных тромбов в области некроза, развивается обычно при обширном **субэндокардиальном** и **трансмуральном** ИМ и особенно часто при аневризме сердца. Клиническая картина **тромбоз эндокардита** характеризуется следующей симптоматикой:

- выраженная общая слабость и потливость, особенно по ночам;
- длительная **субфебрильная** температура тела, резистентная к антибактериальной терапии;
- упорная тахикардия; глухие тоны сердца, часто систолический шум в области верхушки сердца;

- тромбоз эмболии в сосуды большого круга кровообращения — наиболее важный признак **тромбоэндокардита**;
- длительное сохранение увеличения СОЭ и лейкоцитоза.

В распознавании тромбоэндокардита может помочь **эхокардиография**, выявляющая пристеночный тромб в левом **желудочке**.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

У больных ИМ могут возникнуть острые эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта. Причинами развития острых эрозий и язв желудка и кишечника являются активация **симпатоадреналовой** системы, высокий выброс в кровь **глюкокортикоидных гормонов**, усиливающих желудочную секрецию, деструктивные изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта вследствие гипоксии и застойных явлений (при развитии недостаточности кровообращения). Острые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки проявляются болями в **эпигастрии** после **еды**, возможны ночные и «голодные» боли, изжога, рвота. Опасным осложнением эрозий и острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки является кровотечение. Иногда причиной кровотечений из эрозий и язв является передозировка антикоагулянтов и **антиагрегантов**. Желудочное кровотечение проявляется рвотой цвета «кофейной гущи», кишечное — появлением черного дегтеобразного стула. Быстро развиваются симптомы **кровопотери**: головокружение, выраженная общая слабость, потемнение в глазах, мелькание «мушек» и пятен перед глазами, бледность, холодный пот, тахикардия, падение артериального давления. При **аускультации** сердца определяется систолический шум в области **верхушки**, может быть громкий, звучный I тон. В общем анализе крови отмечаются снижение уровня гемоглобина, падение числа эритроцитов, появляется **ретикулоцитоз**; реакция **Грегерсена** в кале (на скрытую кровь) положительная. Желудочно-кишечные кровотечения могут провоцировать или усиливать боли в области сердца и даже способствовать расширению зоны некроза, а также усугублять течение сердечной недостаточности и **кардиогенного шока**.

Частым осложнением ИМ является *парез желудочно-кишечного тракта*, обычно развивающийся у лиц пожилого возраста. Основными симптомами пареза желудочно-кишечного тракта являются упорная икота, ощущение переполненности желудка после еды, рвота, выраженное вздутие живота, отсутствие стула, **неотхождение** газов, разлитая болезненность при пальпации живота, ослабление или даже отсутствие перистальтических шумов кишечника при **аускультации** живота. При избирательной атонии желудка в **эпигастриальной** области определяются выраженные и хорошо **контурируемые** очертания переполненного желудка. Следует обратить внимание на то, что при тяжело **протекающем гастропарезе** возможно развитие кровотечения вследствие высокой проницаемости капилляров желудка, в этом слу-

чае рвота приобретает кровавый оттенок или напоминает кофейную гущу. Парез желудочно-кишечного тракта может усугубляться под влиянием применения морфина, **нейролептаналгезии**.

Нарушения мочеиспускания

У больных ИМ могут наблюдаться значительное снижение тонуса мочевого пузыря и задержка мочеиспускания. Наиболее часто это имеет место в первые дни заболевания у мужчин пожилого возраста, страдающих одновременно доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Развитию атонии мочевого пузыря способствуют постельный режим, применение наркотических анальгетиков и атропина. Основными клиническими признаками атонии мочевого пузыря являются невозможность помочиться, ощущение переполненности мочевого пузыря и боли внизу живота, значительное притупление перкуторного звука в надлобковой области, прощупываемый растянутый мочевой пузырь в виде опухолевидного образования. При ультразвуковом исследовании определяется растянутый переполненный мочевой пузырь.

Постинфарктный аутоиммунный синдром Дресслера

Развивается приблизительно у 3–4% больных, обычно на 2–8 неделе после начала инфаркта, однако описаны случаи развития аутоиммунного синдрома и через 1 неделю после возникновения ИМ. Постинфарктный аутоиммунный синдром описан Дресслером в 1955 г. **Общепринято** считать, что он обусловлен аутоиммунными механизмами. Некроз миокарда, а также изменения в **периинфарктной** зоне приводят к появлению кардиальных аутоантигенов с последующим образованием **аутоантител** и развитием **гиперергической** реакции в сенсibilизированном организме. В типичных случаях постинфарктный аутоиммунный синдром Дресслера проявляется сочетанием симптомов: перикардита, пневмонита, плеврита, лихорадки, эозинофилии, увеличения СОЭ. Нередко в воспалительный процесс вовлекаются суставы, развивается **синовиит**. Однако одновременное наличие всех вышеуказанных симптомов бывает редко.

Перикардит

Главный и наиболее частый симптом постинфарктного синдрома. Его симптоматика аналогична вышеописанной симптоматике **эпистенокардитического** перикардита — т.е. главными признаками являются боли в области сердца постоянного характера, не купирующиеся нитроглицерином, и шум трения перикарда в области абсолютной тупости сердца. На ЭКГ отмечается конкордатный подъем интервала ST в стандартных отведениях. В отличие от **эпистенокардитического** перикардита, этот ЭКГ-признак имеет значение, потому что синдром Дресслера развивается в тот период, когда интервал ST уже должен быть на

изолинии. Течение фибринозного перикардита, как правило, не тяжелое, через 2—3 дня боли в области сердца исчезают. Однако следует помнить, что боль в области сердца иногда бывает интенсивной и заставляет проводить дифференциальную диагностику с рецидивом ИМ. Накопление жидкости в полости перикарда при аутоиммунном синдроме Дресслера наблюдается редко и количество экссудата обычно невелико, поэтому выраженных гемодинамических нарушений не бывает. Наличие жидкости в полости перикарда приводит к исчезновению шума трения перикарда, значительному уменьшению боли или даже к полному ее исчезновению, одышке и устанавливается с помощью эхокардиографии.

Плеврит

Плеврит может быть фибринозным или экссудативным, одно- или двусторонним. Фибринозный плеврит проявляется болями в области грудной клетки, усиливающимися при дыхании, кашле, ограничением подвижности легкого на стороне поражения (в связи с болями) и шумом трения плевры. **Экссудативный** плеврит характеризуется одышкой, тупым звуком при перкуссии легких на стороне поражения, отсутствием везикулярного дыхания в зоне тупости. Диагноз подтверждается с помощью рентгенологического исследования — определяется интенсивное гомогенное затемнение с косой верхней границей. Экссудат хорошо выявляется также с помощью УЗИ. Иногда плеврит является междолевым и распознается только с помощью рентгенологического и ультразвукового исследования. Экссудат может быть серозным или **серозно-геморрагическим** и содержит обычно много эозинофилов и лимфоцитов. Подробно клиника и диагностика плевритов описаны в соответствующей главе руководства «Диагностика болезней внутренних органов».

Пневмонит

Пневмонит при аутоиммунном синдроме Дресслера встречается реже, чем перикардит и плеврит. Воспалительные очаги локализуются обычно в нижних отделах легких. Характерными симптомами являются кашель (иногда с отделением кровавой мокроты), укорочение перкуторного звука в нижних отделах легких, наличие в этих отделах крепитации, мелкопузырчатых хрипов. При рентгенологическом исследовании легких могут выявляться очаги воспалительной **инфильтрации**.

Описанные формы синдрома Дресслера принято считать типичными. Наряду с этим существуют атипичные формы — **изолированное поражение сугавов** в виде артралгий, синовитов, причем чаще поражаются крупные суставы, особенно плечевые, локтевые, **лучезапястные**. Возможно изолированное поражение **грудинно-реберных сочленений** (синдром передней грудной стенки) довольно редко встречаются проявления аутоиммунного постинфарктного синдрома в виде эритемы, крапивницы, экземы, дерматита, васкулита, гломерулонефрита, астматического или абдоминального синдрома.

Синдром передней стенки грудной клетки. Синдром плеча

Не все кардиологи считают этот симптомокомплекс проявлением аутоиммунного синдрома Дресслера, возможно потому, что он не сопровождается повышением температуры тела и лабораторными признаками воспаления и плохо поддается лечению глюкокортикоидами (иногда вообще резистентен к глюкокортикоидной терапии). Возможно поэтому более правильно рассматривать его как самостоятельное осложнение ИМ.

Синдром передней стенки грудной клетки обычно развивается спустя несколько недель и даже месяцев после возникновения ИМ и характеризуется поражением **грудинно-реберных суставов**. Больного беспокоят боли в парастеральных областях, усиливающиеся при надавливании на грудину и **грудинно-реберные сочленения**, при поднятии рук вверх. Иногда наблюдается преходящая припухлость грудинно-реберных сочленений, чаще слева или двусторонняя.

Синдром плеча и руки характеризуется болями в плечевом суставе (чаще слева), но нередко боли локализуются в правом или даже в обоих плечевых суставах. Боли усиливаются при движении, и это ограничивает объем движений в суставе. В последующем может наступить **тугоподвижность** в плечевом суставе, могут возникать вазомоторные («мраморность», цианоз кожи) и дистрофические изменения (атрофия мышц, пастозность) верхних конечностей. Синдром передней стенки грудной клетки и синдром плеча чаще развиваются у больных ИМ, страдающих одновременно остеохондрозом межпозвоноковых дисков **шейно-грудного** отдела позвоночника. Патогенез этих синдромов окончательно не изучен. Предполагается связь синдрома передней стенки грудной клетки и плеча с патологическими изменениями в узлах симпатической нервной системы и, таким образом, предполагается роль **рефлекторно-дистрофических** нарушений в развитии этих синдромов. Однако роль аутоиммунных механизмов окончательно не отвергается.

Следует обратить внимание на необходимость дифференциальной диагностики синдрома плеча с **деформирующим остеоартрозом** (остеоартритом) плечевого сустава, которым пациент мог страдать еще до развития ИМ.

Аутоиммунный синдром Дресслера нередко приобретает рецидивирующий характер, причем рецидивы возникают через 2–4 недели и могут продолжаться около 10–30 дней. Приводим классификацию аутоиммунного синдрома Дресслера (Н. И. Семенович, 1970) (табл. 69), которая, как мы полагаем, поможет практическому врачу увереннее его диагностировать.

Психические нарушения

Нарушения психики обычно развиваются на первой неделе заболевания и обусловлены нарушениями церебральной гемодинамики, гипоксемией, влиянием на головной мозг продуктов распада **некро-**

Табл. 69. Классификация аутоиммунного синдрома Дресслера

Клинические формы	Клинические варианты
1. Типичная (развернутая) форма	• Перикардiallyно-плеврально-пневмонический • Перикардiallyно-плевральный • Перикардiallyно-пневмонический • Плевро-пневмонический • Перикардiallyный • Плевральный • Пневмонический
2. Атипичная форма	• Суставной (поли- или моноартрит) • Кардио-плече-грудной (синдром плеча и передней стенки грудной клетки) • Кожный (эритема, крапивница, дерматит, экзема) • Перитонеальный • Астмоидный
3. Малосимптомная форма	• Длительная лихорадочная реакция • Упорные артралгии • Изменения лабораторные (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия)

Примечание: синдром плеча и передней стенки грудной клетки многими кардиологами выделяется как самостоятельное осложнение инфаркта миокарда.

тического очага в миокарде. Чаще всего расстройства психики наблюдаются у больных старше 60 лет, страдающих церебральным атеросклерозом.

Различают два основных типа психических нарушений — психотические и непсихотические реакции. К психотическим реакциям относятся различные нарушения сознания в виде оглушенности, сопора, делирия, сумеречных состояний. Особенно часто психотические реакции наблюдаются при тяжелом болевом синдроме, нарушениях сердечного ритма, кардиогенном шоке.

Непсихотические реакции включают астенический, неврозоподобный, депрессивный, эйфорический синдромы. Особое внимание следует обратить на депрессивный синдром, т.к. депрессия утяжеляет течение ИМ и может послужить причиной суицидальных поступков. В остром периоде ИМ больной может испытывать чувство страха смерти, «обреченности», «предсердной тоски» (*anxietas precordialis*). Нередко ощущение тоски, подавленности сменяется эйфорией, психомоторным возбуждением, в этот период больной может нарушать постельный режим, неоправданно быстро начинает его расширять, ходить, даже бегать. Некритическое отношение к своему состоянию может продолжаться несколько дней и затем смениться раздражительностью, плаксивостью, депрессией.

Больные с психическими нарушениями должны быть обязательно проконсультированы у психиатра.

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ (ПЕРВИЧНАЯ ОСТАНОВКА СЕРДЦА)

Существуют различные определения внезапной сердечной смерти. Myerburg и Castellanos (2001) приводят следующее определение:

Внезапная сердечная смерть — это ненасильственная, обусловленная заболеваниями сердца смерть, манифестировавшая внезапной потерей сознания в пределах 1 ч от момента появления острых симптомов, при этом предшествующее заболевание сердца может быть известно или неизвестно, но смерть всегда неожиданна.

Подобные определения приводятся также экспертами ВОЗ (1964, 1979), различие заключается лишь в сроках наступления сердечной смерти. Эксперты ВОЗ считают, что внезапная сердечная смерть наступает в течение 1–6 часов с момента появления первых признаков сердечного приступа.

В зависимости от продолжительности интервала между началом сердечного приступа и моментом наступления смерти различают *мгновенную сердечную смерть* (больной погибает в течение нескольких секунд, т.е. практически мгновенно) и *быструю сердечную смерть* (больной погибает в течение часа). В США ежегодно умирает внезапно около 300 000–400 000 человек, что составляет около 0.1–0.2% от числа всех жителей. Почти 50% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на внезапную сердечную смерть.

Около 80% случаев внезапной сердечной смерти обусловлены ишемической болезнью сердца (Н. А. Мазур, 1999). Такая внезапная смерть может быть обозначена, как внезапная коронарная смерть. В классификации ИБС (см. гл. «Ишемическая болезнь сердца») указано, что одной из форм ИБС является внезапная коронарная смерть, которой можно дать следующее определение.

Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца) как форма ишемической болезни сердца — это смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 1–6ч, обусловленная наиболее часто фибрилляцией желудочков и не связанная с наличием признаков, позволяющих поставить какой-либо другой, кроме ишемической болезни сердца, диагноз.

Далее речь пойдет о внезапной сердечной смерти, так как клинические проявления внезапной кардиальной и коронарной смерти абсолютно одинаковы.

Существуют определенные возрастные и половые особенности внезапной сердечной смерти.

Выделяют два возрастных типа внезапной сердечной смерти: среди новорожденных (в первые 6 месяцев жизни) и у взрослых (в возрасте 45–75 лет) (Burch и соавт., 1965). Среди новорожденных частота внезапной сердечной смерти составляет около 0.1–0.3% (умирают чаще мальчики). В возрасте 1–13 лет только 1 из 5 случаев внезапной смерти обусловлен заболеваниями сердца, в возрасте 14–21 год этот по*

затель возрастает до 30%, а в среднем и пожилом возрасте 88% всех случаев внезапной смерти являются внезапной сердечной смертью.

Имеются и половые различия в частоте внезапной сердечной смерти. Внезапная сердечная смерть в молодом и среднем возрасте отмечается у мужчин в 4 раза чаще, чем у женщин, в возрасте 45–64 лет у мужчин внезапная сердечная смерть регистрируется в 7 раз чаще по сравнению с женщинами и только в возрастной группе 65–74 года частота внезапной сердечной смерти у мужчин и женщин выражается соотношением 2:1.

Таким образом, частота внезапной сердечной смерти возрастает по мере увеличения возраста и более высокая у мужчин по сравнению с женщинами.

Этиология

Основные причины внезапной кардиогенной смерти, приведены в табл. 70.

У лиц молодого возраста наиболее частыми причинами внезапной сердечной смерти являются воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии, синдром удлиненного интервала QT (см. гл. «Аритмии сердца»), пороки сердца (в частности, сужение устья аорты), аномалии грудной аорты при синдроме Марфана, аномалии коронарных артерий, нарушения сердечного ритма и проводимости, иногда — недиагностированный коронарный атеросклероз.

Основными факторами, провоцирующими внезапную сердечную смерть среди лиц молодого возраста, являются: физическое экстремальное перенапряжение (например, во время спортивных соревнований); употребление алкоголя и наркотиков (например, кокаин вызывает сильный и продолжительный спазм коронарных артерий вплоть до развития инфаркта миокарда); прием некоторых лекарственных средств (например, трициклические антидепрессанты способны вызывать значительное замедление проведения возбуждения); выраженные электролитные нарушения; алкогольные эксцессы (особенно употребление алкогольных суррогатов).

У лиц старше 40 лет, особенно у пожилых и стариков, основной причиной внезапной сердечной смерти является ИБС, причем речь идет, как правило, о тяжелом стенозирующем атеросклерозе двух или трех основных коронарных артерий. Обычно на аутопсии таких больных обнаруживаются эрозии или надрывы в атеросклеротических бляшках, признаки асептического воспаления и нестабильности бляшек, пристеночные тромбозы коронарных артерий и значительная гипертрофия миокарда. У 25–30% больных выявляются очаги некроза в миокарде.

Факторы риска

Все факторы риска ИБС

Так как в большинстве случаев внезапная сердечная смерть обусловлена ишемической болезнью, то совершенно очевидно, что **практи-**

Табл. 70. Основные причины внезапной сердечной смерти (Myerburg, Castellanos, 2001, с изм.)

1. Атеросклероз коронарных артерий
 - 1.1. Хроническая ишемическая болезнь с транзиторным дисбалансом потребности миокарда в кислороде и его поступлением
 - 1.2. Острый инфаркт миокарда
 - 1.3. Постинфарктный **кардиосклероз**
2. Врожденная патология коронарных артерий
 - 2.1. Аномальное отхождение от легочной артерии
 - 2.2. Отхождение **левой** коронарной артерии от правого синуса **Вальсальвы**
 - 2.3. Коронарная артериовенозная фистула
 - 2.4. Гипоплазия или аплазия коронарных артерий
 - 2.5. Отхождение правой коронарной артерии от левого синуса Вальсальвы
 - 2.6. **Коронарно-интракардиальный шунт**
3. Коронарный артериит
 - 3.1. Узелковый полиартериит, системная склеродермия, **гигантоклеточный артериит**
 - 3.2. Болезнь Kawasaki
 - 3.3. Сифилитический стеноз устья коронарных артерий
4. Эмболия коронарных артерий
 - 4.1. Эндокардит с поражением аортального или митрального **клапанов**
 - 4.2. Искусственный аортальный или митральный клапан с тромбозом
 - 4.3. Тромбы на клапанах или пристеночный тромб левого желудочка
5. Смешанная механическая обструкция коронарных артерий
 - 5.1. Расслоение коронарной артерии при синдроме **Марфана**
 - 5.2. Расслоение коронарной артерии при беременности
 - 5.3. Пролабирование полипа аортального клапана в устье коронарной артерии
 - 5.4. Расслоение или разрыв синуса Вальсальвы
6. Функциональная обструкция коронарных артерий
 - 6.1. Спазм коронарных артерий на фоне атеросклероза или без **атеросклеротического поражения**
 - 6.2. **Миокардиальные «мостики»**
7. Заболевания, вызывающие гипертрофию миокарда
 - 7.1. Артериальная гипертензия без атеросклероза коронарных артерий
 - 7.2. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных ИБС
 - 7.3. Гипертрофия миокарда при клапанных пороках сердца
 - 7.4. Гипертрофическая **кардиомиопатия**
 - 7.5. Первичная или вторичная легочная гипертензия
8. Заболевания миокарда, приводящие к сердечной недостаточности
 - 8.1. Хроническая застойная сердечная недостаточность
 - ишемическая кардиомиопатия
 - **идиопатическая** дилатационная кардиомиопатия
 - алкогольная кардиомиопатия
 - гипертоническое декомпенсированное сердце
 - **постмиокардитический кардиосклероз**
 - **послеродовая кардиомиопатия**
 - 8.2. Острая сердечная недостаточность
 - массивный острый инфаркт миокарда
 - острый миокардит
 - острая алкогольная **кардиопатия**
 - наружные и внутренние разрывы сердца
9. **Воспалительные**, опухолевые и дегенеративные заболевания миокарда
 - 9.1. Вирусный миокардит
 - 9.2. Миокардит при **васкулитах**
 - 9.3. **Саркоидоз**
 - 9.4. **Амилоидоз**

Табл. 70. Основные причины внезапной сердечной смерти (Myerburg, Castellanos, 2001, с изм.) (окончание)

- 9.5. Гемохроматоз
- 9.6. Идиопатический гигантоклеточный миокардит
- 9.7. Болезнь Чагаса
- 9.8. Внутрисердечные ганглиониты
- 9.9. Аритмогенная дисплазия правого желудочка
- 9.10. Нейромышечные заболевания (мышечные дистрофии, атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия)
- 9.11. Опухоли (доброкачественные, злокачественные, первичные, метастатические, внутримиекардиальные, внутрисердечные обструктивные)
10. Болезни клапанов сердца
- 10.1. Сужение устья аорты, недостаточность клапана аорты
- 10.2. Разрыв митрального клапана
- 10.3. Проплапс митрального клапана
- 10.4. Эндокардит
- 10.5. Дисфункция искусственного клапана
11. Врожденные пороки сердца
- 11.1. Стеноз клапанов аорты или легочной артерии
- 11.2. Синдром Эйзенменгера
12. Патология электрофизиологических процессов в сердце
- 12.1. Нарушения проводящей системы (фиброз системы Пуркинье — первичная дегенерация или болезнь Ленегре; вторичный фиброз и кальцификация или болезнь Леви; поствирусный фиброз проводящей системы; врожденные нарушения проводящей системы)
- 12.2. Приобретенные и врожденные формы удлинения интервала QT
- 12.3. Блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST при отсутствии ишемии (синдром Бругада)
- 12.4. Фибрилляция желудочков известной или неизвестной этиологии, в том числе идиопатическая фибрилляция
13. Электрическая нестабильность миокарда, обусловленная влиянием нейрогуморальных факторов и центральной нервной системой
- 13.1. Катехоламинзависимая летальная аритмия
- 13.2. Обусловленная влиянием центральной нервной системы
14. Причины смешанного характера
- 14.1. Внезапная сердечная смерть вследствие экстремальной физической нагрузки
- 14.2. Травма области сердца
- 14.3. Механические препятствия венозному возврату крови (острая тампонада сердца, массивная тромбоэмболия легочной артерии, острый внутрисердечный тромбоз)
- 14.4. Расслаивающаяся аневризма аорты
- 14.5. Токсико-метаболические нарушения (электролитные, метаболические нарушения, проаритмический эффект антиаритмических средств и некардиотропных средств)

Примечание: в таблице не приведены причины внезапной сердечной смерти детей.

тически все факторы риска ишемической болезни сердца являются одновременно факторами риска внезапной смерти. Наибольшее значение принадлежит таким факторам, как пожилой возраст, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, курение табака, высокий уровень холестерина в крови, избыточная масса тела, неспеци-

фические электрокардиографические изменения. Риск внезапной сердечной смерти особенно значительно возрастает при сочетании нескольких факторов риска.

Перенесенный инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда является важным фактором риска внезапной сердечной смерти. Потенциальный риск наступления внезапной сердечной смерти в первые 72 ч от начала инфаркта колеблется от 15 до 20% случаев. Самый высокий риск внезапной сердечной смерти наблюдается у больных инфарктом миокарда в период 3 дня–8 недель в том случае, если течение заболевания осложнялось желудочковой тахикардией или мерцанием предсердий, или регистрировались парные, залповые, ранние желудочковые экстрасистолы, повторные эпизоды залповых желудочковых экстрасистол. В постинфарктном периоде важными предикторами внезапной сердечной смерти являются нарушение сократительной функции миокарда и сердечного ритма (величина фракции выброса < 30% и желудочковые экстрасистолы с частотой 10–30 в час). Комбинация этих факторов приводит к увеличению риска внезапной сердечной смерти до 20% в год. При нормализации сердечного ритма и устранении дисфункции левого желудочка риск внезапной смерти резко снижается.

Прогностически неблагоприятным фактором в постинфарктном периоде является депрессия интервала ST (безболевая или сопровождающаяся болями) во время пробы с физической нагрузкой. По мнению Н. А. Мазура (1999), появление депрессии интервала ST при частоте сердечного ритма менее 115 мин^{-1} свидетельствует о том, что вероятность летального исхода в ближайшие 2 года составит около 40%. Плохое прогностическое значение имеет сочетание субтотального стеноза одной или нескольких коронарных артерий, зон дискинезии левого желудочка (выявляются с помощью эхокардиографии) и частых поли-**топных** желудочковых экстрасистол. Значительно увеличивает риск внезапной смерти наличие аневризмы левого желудочка, его выраженная гипертрофия, а также имевшая место в остром периоде инфаркта миокарда фибрилляция желудочков, успешно купированная.

Нарушение функции миокарда левого желудочка

Снижение сократительной функции миокарда левого желудочка является одним из основных факторов риска внезапной сердечной смерти у кардиологических больных. Критическим принято считать снижение фракции выброса менее 40%. После наступления застойной сердечной недостаточности различного генеза риск внезапной сердечной смерти очень велик, может составить 35–40% в течение 5 лет.

Гипертрофия миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка любого генеза в значительной мере предрасполагает к внезапной сердечной смерти, причем наиболее частым механизмом смерти является фатальная аритмия. **Объяс-**

няется это тем, что при гипертрофии миокарда в нем нарушается кинетика ионов, имеет место резко выраженная неоднородность среды распространения волн деполяризации и реполяризации в миокарде, что способствует развитию фибрилляции и трепетания желудочков.

Высокие градации желудочковых экстрасистол по Lown

Резко увеличивается возможность внезапной сердечной смерти при желудочковых экстрасистолах с 3 по 5 класс (см. гл. «Осложнения острого инфаркта миокарда»)

«Беспричинное» понижение толерантности к физической нагрузке

Обычно в основе беспричинного снижения толерантности к физической нагрузке лежит ишемия миокарда, которая к тому же часто сочетается с нарушениями сердечного ритма. Указанные факторы значительно повышают риск внезапной сердечной смерти.

Наступавшая ранее внезапная сердечная смерть и проводившаяся реанимация

У больных, переживших внезапную сердечную смерть, очень велик риск повторного возникновения фибрилляции желудочков: от 10% до 25% в течение первого года и приблизительно 5% в течение второго года (Н. М. Шевченко, 1992).

Нарушение вегетативной регуляции сердца

При ИБС, воспалительных заболеваниях миокарда, сахарном диабете и других заболеваниях наблюдается поражение вегетативной нервной системы, что обуславливает её дисфункцию и приводит, в частности, к снижению вагусных влияний на сердце и повышению симпатической активности. Признаками нарушения вегетативной регуляции сердца являются повышение ЧСС, снижение вариабельности сердечного ритма, недостаточное урежение сердечного ритма после введения мезатона.

Повышение симпатической активности значительно увеличивает риск наступления внезапной сердечной смерти, особенно утром, после пробуждения больного. Симпатической стимуляции способствуют также гипоксемия и различные токсические влияния на миокард (курение, алкоголь, проаритмические лекарственные средства). Нарушения сердечного ритма и фибрилляция желудочков в условиях острого стресса могут развиваться вследствие повышения уровня катехоламинов в крови и активации потенциальных гетеротопных очагов возбуждения в сердце под влиянием высокого содержания катехоламинов в миокарде.

Влияние определенных лекарственных препаратов

Некоторые лекарственные средства способны провоцировать внезапную сердечную смерть или усугублять влияние других факторов

риска. В наибольшей мере это относится к антиаритмическим препаратам класса **IA** (хинидин) и **IC** (мексилетин, энкаинид, флекаинид, этмозин) (исследование CAST, 1992). Эти препараты могут оказывать выраженный **проаритмогенный эффект**, вызывать развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт», частых желудочковых экстрасистол и способствовать тем самым развитию внезапной сердечной смерти. Таким же эффектом могут обладать **эуфиллин**, **адrenalин**.

Электролитные нарушения

Наступлению внезапной сердечной смерти у кардиологических больных могут способствовать **гипокалиемия** (например, при передозировке ингибиторов фосфодиэстеразы и препаратов с положительным инотропным эффектом).

ЭКГ-маркеры риска внезапной сердечной смерти

К ЭКГ-маркерам риска внезапной сердечной смерти относят появление поздних потенциалов желудочков — низкоамплитудных высокочастотных сигналов в конце комплекса QRS и в начале сегмента ST (регистрируются с помощью ЭКГ высокого разрешения), снижение вариабельности суточного ритма, увеличение дисперсии интервала QTa более 50 мс (см. гл. «Аритмии сердца»).

Патоморфология

Как указывалось выше, в основе внезапной сердечной смерти лиц старше 40–50 лет чаще всего лежит ИБС. У таких больных обычно выявляется тяжелый **стенозирующий атеросклероз** одной или двух (трех) коронарных артерий, их пристеночный тромбоз, надрыв или разрыв атеросклеротической бляшки, в 20–30% случаев в миокарде обнаруживаются очаги некроза. Достаточно часто имеет место гипертрофия миокарда левого желудочка, особенно при сочетании ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. У лиц более молодого возраста в основе внезапной сердечной смерти чаще лежат воспалительные изменения миокарда, кардиопатии, врожденные нарушения проводящей системы и другие **патоморфологические проявления** в соответствии с этиологическими факторами внезапной сердечной смерти (см. табл. 1).

Основные патофизиологические механизмы

Myerburg и Castellanos (2001) приводят следующую модель внезапной сердечной смерти.

Она возникает вследствие тесного взаимодействия структурных и функциональных элементов, причем под влиянием функциональных дестабилизируются структурные элементы.

К структурным элементам относятся инфаркт миокарда (наиболее частая структурная категория), гипертрофия миокарда, **кардиомиопа-**

тии, структурные электрические нарушения (дополнительные проводящие пути при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта).

Функциональные расстройства включают преходящую ишемию и перфузию миокарда, системные факторы (гемодинамические нарушения, гипоксемия, ацидоз, электролитные нарушения), нейрофизиологические взаимодействия (дисфункция вегетативной нервной системы, регулирующей работу сердца), токсические эффекты (проаритмические и кардиотоксические вещества). Факторы риска из категории структурных нарушений взаимодействуют с одним или несколькими провоцирующими функциональными факторами, что приводит к электрической нестабильности миокарда (трепетанию или фибрилляции желудочков).

В основе внезапной сердечной смерти лежит один из следующих механизмов:

- фибрилляция желудочков;
- трепетание желудочков;
- асистолия желудочков;
- электромеханическая диссоциация сердца.

Наиболее частым механизмом внезапной сердечной смерти является *фибрилляция желудочков* (90% всех случаев), которая характеризуется беспорядочным хаотичным возбуждением отдельных мышечных волокон и отсутствием координированных цельных сокращений желудочков, нерегулярного, хаотичного движения волны возбуждения.

При *трепетании желудочков* координированные сокращения желудочков происходят, но их частота так велика ($250-300 \text{ мин}^{-1}$), что не происходит систолического выброса крови в аорту. Трепетание желудочков обусловлено устойчивым круговым движением импульса, возвратной волны возбуждения re-entry, локализованной в желудочках.

Асистолия сердца — это полное прекращение деятельности сердца, его остановка. Она обусловлена нарушением функции автоматизма водителей ритма 1, 2, 3 порядка (слабость, остановка синусового узла с отсутствием функции или истощением функции нижележащих водителей ритма).

Электромеханическая диссоциация сердца — прекращение насосной функции левого желудочка при сохранении признаков электрической активности сердца (постепенно истощающийся синусовый, узловой или идиовентрикулярный ритм, переходящий в асистию).

Клиническая картина

Приблизительно через 3 мин после внезапной остановки кровообращения в клетках коры головного мозга происходят необратимые изменения, поэтому диагноз внезапной смерти и оказание неотложной помощи должны быть немедленными.

Фибрилляция желудочков всегда наступает внезапно. Через 3–4 с после наступления фибрилляции появляется головокружение, слабость, через 15–20 с больной теряет сознание, через 40 с развиваются характерные судороги — однократное тоническое сокращение скелетных

мышц. В это же время, т.е. через 40–45 с начинают расширяться зрачки и достигают максимального размера через 1,5 мин. Максимальное расширение зрачков указывает на то, что прошла половина времени, в течение которого возможно восстановление клеток головного мозга.

Шумное и частое дыхание постепенно урежается и прекращается на 2-й минуте клинической смерти.

Диагноз внезапной смерти должен быть поставлен незамедлительно, в течение 10–15 с, при этом нельзя тратить драгоценное время на измерение артериального давления, выслушивание тонов сердца, поиски пульса на лучевой артерии, запись ЭКГ.

Пульс следует определять только на сонной артерии. С этой целью указательный и средний пальцы врача располагаются на гортани больного, а затем, соскальзывая в сторону, без сильного надавливания прощупывают боковую поверхность шеи у внутреннего края *m.sternocleidomastoideus* на уровне верхнего края щитовидного хряща.

Диагноз

Диагноз клинической смерти ставится на основании следующих основных *диагностических критериев*:

- отсутствие сознания;
- отсутствие дыхания или внезапное появление дыхания *агонального* типа (шумное, частое дыхание);
- отсутствие пульса на сонных артериях;
- расширение зрачков (если не принимались наркотики, не проводилась *нейролептаналгезия*, не давался наркоз, нет *гипогликемии*);
- изменение цвета кожи, появление бледно-серой окраски кожи лица.

Если больной находится на ЭКГ-мониторном наблюдении, то в момент клинической смерти на ЭКГ регистрируются следующие изменения.

Фибрилляция желудочков — характеризуется хаотичными, нерегулярными, резко деформированными волнами различной высоты, ширины и формы. Эти волны отражают возбуждения отдельных мышечных волокон желудочков. В начале волны фибрилляции обычно высокоамплитудные, возникают с частотой около 600 мин^{-1} . На этом этапе прогноз при проведении дефибрилляции более благоприятный по сравнению с прогнозом на следующем этапе. Далее волны мерцания становятся низкоамплитудными с частотой волн до 1000 и даже более в 1 мин. Продолжительность этой стадии около 2–3 мин, далее продолжительность волн мерцания нарастает, снижается их амплитуда и частота (до 300–400 мин^{-1}). На этой стадии дефибрилляция не всегда эффективна. Следует подчеркнуть, что развитию фибрилляции желудочков часто предшествуют эпизоды пароксизмальной желудочковой тахикардии, иногда желудочковая тахикардия двунаправленная (типа «пируэт»). Нередко перед развитием фибрилляции желудочков регистрируются частые политопные и ранние экстрасистолы (типа R на T). ЭКГ при фибрилляции желудочков представлена на рис. 65.



Рис. 65. Фибрилляция желудочков.

При *трепетании желудочков* на ЭКГ регистрируется кривая, напоминающая синусоиду с частыми ритмичными, довольно крупными, широкими и похожими друг на друга волнами, отражающими возбуждение желудочков. Выделить комплекс QRS, интервал ST, зубец Т невозможно, изолиния отсутствует. Чаще всего трепетание желудочков переходит в их мерцание. ЭКГ-картина трепетания желудочков представлена на рис. 66.



Рис. 66. Трепетание желудочков.

При *асистолии сердца* на ЭКГ регистрируется изолиния, какие-либо волны или зубцы отсутствуют.

При *электромеханической диссоциации сердца* на ЭКГ может регистрироваться редкий синусовый, узловой ритм, который переходит в идиовентрикулярный ритм, сменяющийся затем асистолией.

Пример ЭКГ при электромеханической диссоциации сердца представлен на рис. 67.

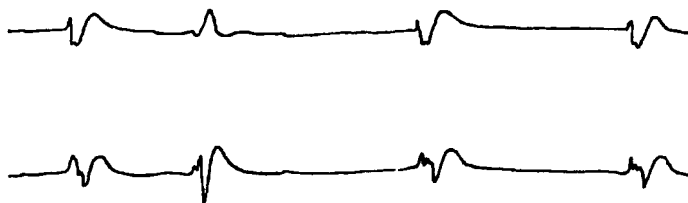


Рис. 67. ЭКГ при электромеханической диссоциации сердца.

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА

Безболевая («немая», silentная) ишемия миокарда — клиническая форма ишемической болезни сердца, при которой преходящее нарушение кровоснабжения миокарда не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентами и выявляется только с помощью инструментальных методов исследования.

Целесообразно привести определение Cohn (1987): «Безболевая ишемия миокарда — это преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда, которое не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентом».

Безболевая ишемия миокарда является распространенным состоянием. По данным Tabone и соавт. (1993), Vojacek (1993), она обнаруживается у 2–5% практически здоровых людей, у 30% больных с постинфарктным кардиосклерозом и у 40–100% пациентов, страдающих стабильной и нестабильной стенокардией. Холтеровское ЭКГ-мониторирование выявляет «немую» ишемию миокарда у 2–4% здоровых мужчин средних лет в европейских развитых странах (Rutishauser и соавт., 1988).

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что безболевая ишемия миокарда может быть самостоятельной формой ИБС, а может сочетаться с другими формами ишемической болезни сердца. М. А. Гуревич (1999) подчеркивает, что около 82% больных со стабильной стенокардией имеют эпизоды безболевой ишемии миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ). А. Л. Верткин и соавт. (1995) указывают, что только $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$ эпизодов ишемии миокарда сопровождаются стенокардией, тогда как 75–80% составляет безболевая ишемия миокарда.

Этиология

Этиология и патогенез безболевой ишемии миокарда и стенокардии, в основном, одинаковы (см. гл. «Стенокардия»). В основе безболевой ишемии миокарда, как и стенокардии, лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий. По данным Carvalho и соавт. (1989), у 50% больных ИБС с эпизодами «немой» ишемии миокарда при коронарной ангиографии констатировано значительное атеросклеротическое поражение проксимальных отделов коронарных артерий, а исследования Kumat и соавт. (1989) показали, что у 100% больных с «немой» ишемией миокарда имеется тяжелое множественное поражение коронарных артерий. Для безболевой ишемии миокарда характерны преимущественное поражение главного ствола левой коронарной артерии, хорошее развитие коллатералей в регионе кровоснабжения пораженных артерий и большая протяженность коронарного стеноза (А. П. Савченко и соавт., 1991).

Интересные исследования были выполнены Kunkes и соавт. еще в 1980 г. Авторы сопоставили результаты суточного холтеровского ЭКГ-мониторирования у 50 больных с безболевой ишемией миокарда с

данными коронарографии. Было установлено, что частота безболевой смещения книзу от изолинии интервала ST возрастала с увеличением протяженности стенозов и количества пораженных коронарных артерий. Среди пациентов с нормальными коронарными артериями на коронароангиограмме депрессия интервала ST наблюдалась в 2.2% случаев, при поражении одной коронарной артерии — в 2.9%, при поражении двух коронарных артерий — в 8.2%, при поражении трех коронарных артерий — в 10.1% случаев.

Подводя итог обсуждению этиологии безболевой ишемии миокарда, следует сослаться на результаты исследований Б. А. Сидоренко, А. А. Космачева (1989), Bonaduce и соавт. (1990), Mody и соавт. (1998), которые свидетельствуют, что чем тяжелее поражение коронарных артерий атеросклеротическим процессом и более выражена протяженность стеноза, тем чаще при суточном холтеровском ЭКГ-мониторировании регистрируются эпизоды как болевой, так и безболевой ишемии миокарда.

Патогенез

Основные патогенетические факторы безболевой ишемии миокарда те же, что и стенокардии. Однако существенную дополнительную роль в патогенезе безболевой ишемии миокарда играют *нарушения болевой чувствительности*. Они заключаются в следующем.

Нарушение формирования потока ноцицептивных импульсов от ишемизированного миокарда в центральную нервную систему

Передача ноцицептивной (болевой) импульсации осуществляется по симпатическим нервным волокнам. При безболевой ишемии миокарда может иметь место поражение симпатических нервных волокон, в частности, у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов, страдающих сахарным диабетом, осложнившимся развитием автономной вегетативной нейропатии. В нарушении формирования ноцицептивного потока импульсов большую роль играет уменьшение количества и чувствительности **внутримиокардиальных** рецепторов к аденозину (Crea и соавт., 1990), который является главным стимулятором внутримиокардиальных болевых рецепторов (Subramanian и соавт., 1982) и выделяется при ишемии миокарда. Droste и соавт. (1987) установили, что повторные эпизоды ишемии в одном и том же участке миокарда приводят к **интерстициальному** фиброзу, при котором снижается чувствительность болевых рецепторов.

Повышенная активность антиноцицептивной (противоболевой) системы

Механизмы, регулирующие деятельность антиноцицептивной (противоболевой) системы, делятся на нервные и гуморальные. Нервные механизмы реализуются через ретикулярную формацию, таламус и серое вещество вокруг **силвиева** водопровода. Активация указанных

образований центральной нервной системы приводит к уменьшению болевых ощущений, при этом важную роль в осуществлении этого эффекта играют адреналин, **серотонины** и **энкефалины**, выделяющиеся в **синаптических** образованиях.

Гуморальные механизмы регуляции **антиноцицептивной** системы включают продукцию эндогенных **опиатоподобных** соединений с выраженным обезболивающим эффектом — **эндорфинов**.

У больных безболевой ишемией миокарда установлено значительное повышение активности антиноцицептивной системы. В экспериментальных исследованиях было показано, что усиление потока восходящих импульсов, идущих от сердца по блуждающему нерву, активизирует **антиноцицептивную** систему ствола мозга (**Аммон и соавт.**, 1983). Этот механизм особенно ярко выражен у больных безболевой ишемией миокарда с преимущественным поражением правой коронарной артерии и признаками **транзиторной** ишемии преимущественно в области задней стенки левого желудочка (**Maseri и соавт.**, 1992), где как раз располагается большая часть восходящих **вагусных** волокон (**Ness и соавт.**, 1990). **Droste и соавт.** (1988) показали, что **как** в покое, **так** и после физической нагрузки уровень **эндорфинов** в плазме крови **больных** с безболевой ишемией миокарда был выше, чем у пациентов, у которых снижение интервала ST сопровождалось приступом стенокардии.

Указанные обстоятельства (повышение активности антиноцицептивной системы, увеличение в крови уровня **эндорфинов**) повышают порог болевой чувствительности у больных с безболевой ишемией миокарда, что является важнейшей патогенетической особенностью этой формы ишемической болезни сердца.

Роль психологических факторов

В патогенезе безболевой ишемии миокарда определенную роль играют психологические особенности пациента. Выделяют три основных психологических фактора, которые влияют на способность больного воспринимать боль при ишемии миокарда: феномен отрицания, когнитивная оценка и стиль восприятия (**В. В. Кондратьев и соавт.**, 1997). Феномен отрицания позволяет больному защищаться от угрожающей и тревожной ситуации, уменьшить ощущение страха и лучше адаптироваться к изменяющимся условиям. Феномен отрицания может обусловить отсутствие боли при ишемической болезни сердца (**Levenson и соавт.**, 1989), однако в то же время может быть причиной недооценки пациентом тяжести своего состояния.

Когнитивный анализ, т.е. оценка больным возникших ощущений и их значения для здоровья, также играет определенную роль в патогенезе безболевой ишемии миокарда. Здесь имеется в виду прежде всего то обстоятельство, что **больные** с мало выраженными клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами не обращают внимания на свои ощущения, считают их несущественными, связывают их с какими-либо неопасными изменениями в организме и, образно говоря, усилиями воли притупляют, уменьшают ощущение боли.

Стиль восприятия боли также следует учитывать, обсуждая патогенез безболевого ишемии миокарда. Согласно мнению Glazier и соавт. (1986), больные с безболевым ишемией миокарда имеют сниженную чувствительность к боли вообще, одновременно у них снижена тактильная чувствительность. Предполагается, что сниженное восприятие боли может быть результатом особых условий воспитания, а также наследственно обусловленным.

Классификация

Наиболее распространенной является классификация безболевого ишемии миокарда, предложенная Conn в 1985 г. (табл. 71).

Табл. 71. Классификация безболевого ишемии миокарда (Conn, 1985)

Тип безболевого ишемии миокарда	Характеристика
I тип	Наиболее частый, полностью асимптоматический тип, наблюдается у больных с тяжелой обструкцией коронарных артерий, не имеющих в анамнезе приступов стенокардии. Данные пациенты имеют дефекты системы восприятия боли.
II тип	Наблюдается у больных, перенесших достоверный инфаркт миокарда.
III тип	Наблюдается у больных, страдающих другими формами ишемической болезни сердца (стабильной, нестабильной, вазоспастической стенокардией). Суточное ЭКГ-мониторирование свидетельствует, что в течение суток у этих больных наблюдаются эпизоды как болевой, так и безболевого ишемии миокарда.

Классификация Conn не является полной, так как не учитывает того обстоятельства, что безболевая ишемия миокарда может наблюдаться и при других формах ишемической болезни сердца, в частности, при недостаточности кровообращения и нарушениях сердечного ритма. Согласно данным А. Л. Верткина и соавт. (1994), застойная сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма более чем в 50% случаев сопровождаются безболевым ишемией миокарда.

Распространенность безболевого ишемии миокарда у больных различными формами ишемической болезни сердца колеблется в следующих пределах (А. Л. Верткин и соавт., 1995; М. А. Гуревич, 1999; С. Г. Суджаева и соавт., 1996 и др.):

- при стабильной стенокардии — у 50–85% больных;
- при нестабильной стенокардии — у 74–80% больных;
- при перенесенном инфаркте миокарда — у 53–79% больных;
- при застойной сердечной недостаточности — у 60–65% больных;
- при нарушении сердечного ритма — у 68–74% больных;
- после аорто-коронарного шунтирования — у 16–20% больных.

Следует отметить, что частота выявления безболевого ишемии миокарда зависит от чувствительности и специфичности метода диагно-

стики, а также времени суток, в которое производилось исследование. Установлено, например, что большинство эпизодов безболевой ишемии миокарда регистрируется в ранние (7:00–10:00) утренние часы (Б. Вежиньска и соавт., 1990; Россо и соавт., 1987).

Важно подчеркнуть, что эпизоды безболевой ишемии миокарда, как и стенокардия, могут провоцироваться физической нагрузкой, эмоциональным напряжением, курением, отменой нитратов даже после кратковременного лечения ими (С. Ю. Марцевич, 1996).

Диагноз

Для выявления безболевой ишемии миокарда применяются следующие **неинвазивные** методы исследования (Ветман и соавт., 1987):

- ЭКГ-исследование (амбулаторное 24–48-часовое мониторирование во время обычной физической нагрузки, обычной трудовой деятельности или ВЭМ);
- радиоизотопная **сцинтиграфия** миокарда (оценка перфузии миокарда);
- **эхокардиография**, **радиоизотопная вентрикулография** при пробе с дозированной физической нагрузкой (определение сократительной функции миокарда);
- **позитронная эмиссионная томография** (изучение метаболизма миокарда).

Электрокардиографические методы

Электрокардиографические методы исследования являются наиболее распространенными и доступными методами диагностики ИБС, в том числе безболевой ишемии миокарда.

ЭКГ-пробы чрезвычайно важно применять в качестве скрининга среди практически здоровых лиц с факторами риска ИБС. Безболевая ишемия миокарда может быть выявлена у многих больных путем записи ЭКГ в покое. Однако наиболее целесообразно проводить ЭКГ-мониторирование в течение 24–48 ч в состоянии обычной, привычной для пациента физической и эмоциональной активности. Наиболее достоверную информацию о состоянии интервала ST и зубца Т на ЭКГ и их динамике в течение суток дают современные ЭКГ-мониторы с цифровой записью ЭКГ.

Если ЭКГ в покое и холтеровское ЭКГ-мониторирование не информативны, проводится нагрузочная ЭКГ-проба, наиболее часто применяется **велоэргометрия** (ВЭМ).

Критерии оценки **ВЭМ-пробы** и **ЭКГ-мониторирования** полностью аналогичны критериям, изложенным в гл. «Стенокардия». Наиболее характерной для ишемии миокарда является горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более (см. главу «Стенокардия»).

Однако в ряде случаев может наблюдаться не депрессия, а **подъем** интервала ST на ЭКГ. Prevital (1990) считает, что безболевые подъемы интервала ST развиваются при полной окклюзии **коронарных** артерий

и являются эквивалентами субэпикардиальной или тотальной ишемии, а безболевая депрессия интервала ST свидетельствует о субэндокардиальной ишемии миокарда.

А. Л. Верткин и соавт. (1995) указывают, что чувствительность ЭКГ-методов диагностики безболевой ишемии миокарда составляет 65%, специфичность — 80%.

Радиоизотопные методы исследования

Перфузионная радиоизотопная сцинтиграфия миокарда позволяет оценить перфузию миокарда и является важным методом диагностики безболевой ишемии миокарда.

Европейское общество кардиологов рекомендует применение перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl в сочетании с физической нагрузкой как приоритетную методику для выявления ИБС, в том числе безболевой ишемии миокарда.

Изотоп ^{201}Tl активно накапливается здоровым миокардом после внутривенного введения, причем максимум накопления отмечается через 5–10 минут.

В норме на сцинтиграмме миокарда визуализируется только миокард левого желудочка, но после физической нагрузки, а также при гипертрофии регистрируется изображение правого желудочка.

Здоровый миокард накапливает изотоп достаточно равномерно.

При безболевой ишемии миокарда появляются зоны сниженного накопления радиоактивного таллия, что отражает нарушение кровотока в миокарде.

Чрезвычайно важно проводить перфузионную сцинтиграфию миокарда с таллием после пробы с физической нагрузкой, которая провоцирует эпизоды безболевой ишемии миокарда. Признаком безболевой ишемии миокарда является дефект перфузии (дефект накопления изотопа), появившийся на сцинтиграмме после физической нагрузки. У некоторых больных с безболевой ишемией миокарда может отмечаться расширение дефекта накопления изотопа после физической нагрузки по сравнению с состоянием покоя.

В качестве нагрузочной пробы применяют ВЭМ или тредмил. По данным Berman и соавт. (1987), чувствительность перфузионной сцинтиграфии миокарда с радиоактивным таллием составляет 80–90%, специфичность — 100%.

Эхокардиография

Эхокардиография — наиболее распространенный метод выявления нарушений сократительной функции миокарда. При безболевой ишемии миокарда имеются преходящие нарушения контрактильной функции миокарда, которые лучше всего выявляются с помощью стресс-эхокардиографии с использованием в качестве нагрузки велоэргометрии, электрокардиостимуляции или медикаментозных кардиостимулирующих средств.

О преходящем нарушении сократительной функции миокарда и, следовательно, его ишемии судят на основании обнаружения диссинергии миокарда, снижения фракции выброса и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. С помощью метода эхокардиографии можно определить локализацию очагов ишемии, а также сделать заключение о состоянии систолической и диастолической функций миокарда путем измерения объемной и линейной скорости внутрисердечных потоков и их фазовых соотношений (Г. З. Кудайбердиева, 1991).

Более подробно об эхокардиографии см. в гл. «Стенокардия».

По данным Pícano (1985), Huega и соавт. (1988), сопоставивших данные стресс-эхокардиографии с результатами коронарографии и вентрикулографии, чувствительность стресс-эхокардиографии в диагностике безболевого ишемии миокарда составляет 70%, специфичность — 80%.

Радионуклидная вентрикулография

Важным и информативным методом диагностики безболевого ишемии миокарда можно считать также радионуклидную вентрикулографию. Она позволяет не только визуализировать полости сердца, но и определить систолический и диастолический объемы сердца, фракцию выброса правого и левого желудочков, оценить общую и регионарную сократимость миокарда. Для диагностики безболевого ишемии миокарда наиболее целесообразно проводить радионуклидную вентрикулографию во время физической нагрузки.

Признаками ишемии миокарда являются возникающие во время нагрузки нарушения регионарной сократимости, снижение фракции выброса, увеличение объемов левого желудочка.

Позитронно-эмиссионная томография

С помощью метода позитронно-эмиссионной томографии можно судить о метаболической активности миокарда. Для оценки метаболизма жирных кислот используют пальмитат и ацетат, меченные радиоактивным углеродом ^{14}C , для определения регионарного потребления миокардом глюкозы используют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу. Регионарный кровоток оценивается при помощи рубидия-82 или аммиака, меченного ^{13}N .

Эпизоды безболевого ишемии миокарда характеризуются нарушением регионарного кровотока, а также регионарного потребления миокардом глюкозы. Что хорошо констатируется методом позитронно-эмиссионной томографии. Метод очень дорог и не может быть рекомендован для широкого применения.

А. Л. Верткин и соавт. (1995) провели сравнительное изучение различных методов выявления безболевого ишемии миокарда и пришли к выводу, что эффективность выявления безболевого ишемии миокарда возрастает в ряду ЭКГ-методы — стресс-эхокардиография — нагрузочная сцинтиграфия миокарда с таллием. Таким образом, можно заключить, что наиболее эффективным методом выявления безболе-

вой ишемии миокарда является нагрузочная перфузионная **сцинтиграфия** миокарда с ^{201}Tl .

Прогноз

Наиболее распространенным среди кардиологов является мнение о том, что наличие *безболевой ишемии миокарда является прогностически неблагоприятным у больных всеми формами ИБС.*

Основоположник учения о безболевой ишемии миокарда **Cohn** в 1988 г. писал, что у 34% больных ИБС с эпизодами безболевой ишемии миокарда в дальнейшем развиваются стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть. По данным **Gottlieb** (1988), безболевая ишемия миокарда повышает риск внезапной смерти в 5–6 раз, аритмий — в 2 раза, развития инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности — в 1–1.5 раза.

В значительной степени прогноз при безболевой ишемии миокарда зависит от ее типа в соответствии с классификацией **Сопп**. Установлено, что у больных с безболевой ишемией II и III типов прогноз наиболее неблагоприятный. У больных стабильной стенокардией критериями высокого прогностического риска являются (**И. П. Пшеничников**, 1996):

- наличие безболевой ишемии;
- продолжительность ишемии за сутки 60 минут и более;
- глубина депрессии интервала ST 3 мм и более при ЧСС в начале эпизодов ишемии менее 100 мин^{-1} .

Наличие безболевой ишемии миокарда обуславливает более тяжелое течение постинфарктного периода, особенно, если суммарная продолжительность ишемии миокарда составляет 60 мин и более в течение суток.

Очень важно проводить инструментальное обследование с целью выявления безболевой ишемии миокарда у практически здоровых лиц, но имеющих факторы риска ИБС. Оказалось, что у них безболевая ишемия миокарда встречается в 15–20% случаев, а клиническая манифестация ИБС в ближайшие годы у таких пациентов наблюдается в 3–4 раза чаще по сравнению с теми, кто не имеет эпизодов безболевой ишемии миокарда.

ДИСТАЛЬНАЯ (МИКРОВАСКУЛЯРНАЯ) СТЕНОКАРДИЯ

Дистальная (микровазкулярная) стенокардия или синдром Х — это стенокардия, обусловленная функциональной и органической несостоятельностью дистального отдела коронарного русла при ангиографически интактных и не спазмированных крупных (эпикардиальных) коронарных артериях.

Выделение этой формы стенокардии стало возможным только после внедрения в клиническую практику селективной коронароангиографии. Применение коронарографии позволило установить, что у 10—20% больных со стенокардией коронарные артерии интактны. По предположению Kemp (1973), стенокардию, развивающуюся при отсутствии спазма и коронарографических признаков поражения крупных (эпикардиальных) коронарных артерий, стали называть синдромом Х.

В настоящее время в связи с установлением важнейшей роли нарушений микроциркуляторного русла миокарда в развитии этой формы стенокардии, большее предпочтение отдают термину микровазкулярная стенокардия. Место этой формы стенокардии в ряду других форм ИБС окончательно не определено. По этому поводу существуют две точки зрения. Некоторые кардиологи рассматривают микровазкулярную стенокардию как особую форму ИБС с несостоятельностью микроциркуляторного русла миокарда, другие считают эту форму стенокардии не разновидностью ИБС атеросклеротического генеза, а самостоятельным заболеванием неизвестной этиологии, проявляющимся клиникой стенокардии, при нормальных крупных коронарных артериях. Как будет видно из дальнейшего изложения, вторая точка зрения значительно более аргументирована.

Этиология и патогенез

Этиология микровазкулярной стенокардии (синдрома Х) неизвестна. В основе патогенеза, согласно мнению большинства кардиологов, лежит патология мелких коронарных артерий — микровазкулярная дисфункция, поэтому часто эту стенокардию называют болезнью малых сосудов (small vessel disease).

Несостоятельность микроциркуляторного русла миокарда обусловлена сочетанием функциональных и органических факторов. Патогенетическими механизмами микроциркуляторной стенокардии в настоящее время считаются следующие.

Сужение и недостаточная способность преартериол миокарда к расширению

Maseri и соавт. (1991) подразделили артериальный сегмент микроциркуляторного русла миокарда по функциональному признаку на артериолы (именно они обеспечивают коронарный резерв) и преартериолы (обладают резистивной функцией). Преартериолы имеют размер 100—250 мкм, и на их долю приходится 25% функции сопро-

тивления коронарному кровотоку. Даже небольшое снижение их просвета вызывает резкое повышение сосудистого сопротивления и нарушение коронарного кровотока. Предполагается, что основное патогенетическое звено микроваскулярной стенокардии — это дисфункция преартериол. Развивается сужение преартериол в различных участках миокарда различной протяженности и выраженности, одновременно значительно снижается способность преартериол расширяться. Дистальнее участка сужения преартериол может развиваться ишемия миокарда в покое или при повышении потребности миокарда в кислороде во время физической нагрузки. Компенсаторно наблюдается повышение продукции аденозина в ишемизированных участках, в определенной мере это приводит к дилатации артериол, которая в силу неравномерной выраженности способствует внутримиокардиальному перераспределению кровотока и развитию синдрома обкрадывания определенных участков миокарда. Компенсаторное повышение концентрации аденозина в миокарде способствует появлению боли в области сердца, так как аденозин является медиатором болевого приступа.

Непосредственной причиной сужения преартериол в миокарде является повышенная продукция эндотелина и нейропептида Y (см. раздел «Патогенез» гл. «Ишемическая болезнь сердца»). Одновременно нарушается продукция эндотелиального вазодилатирующего фактора азота оксида, что способствует усилению спазма преартериол и снижает их способность к дилатации. Подтверждением нарушения вазодилатации на уровне преартериол в микроциркуляторном русле миокарда являются результаты дипиридамоловой пробы. В норме в ответ на внутривенное введение дипиридамола происходит увеличение кровотока в коронарном русле. При микроциркуляторной стенокардии после введения дипиридамола коронарный кровоток не увеличивается, а, напротив, уменьшается в связи с существованием феномена интрамиокардиального (межкоронарного) обкрадывания.

Существует также мнение о роли повышения тонуса симпатической иннервации и повышенной реактивности преартериол в ответ на симпатическую гиперактивацию. В этих условиях легко развивается спазмирование преартериол.

Морфологические изменения микроциркуляторного русла миокарда

Морфологические изменения в системе микроциркуляции миокарда при микроциркуляторной форме стенокардии изучены совершенно недостаточно. Имеются отдельные сообщения о морфологическом изучении прижизненных биоптатов больных (Mozeri и соавт., 1990), а также о результатах компьютерной и магнитно-резонансной томографии сердца при микроваскулярной стенокардии. С помощью указанных методов выявлены следующие морфологические изменения:

- набухание и дегенерация эндотелиальных клеток;
- гипертрофия миофибрилл;

- гиперпластическое **фибромышечное** утолщение стенок мелких артерий;
- уменьшение просвета сосудов **микроциркуляторного** русла;
- очаги дегенерации **миофибрилл** и включение в них липофусцина (при электронной микроскопии прижизненных биоптатов миокарда).

Механизмы развития морфологических изменений в микроциркуляторном русле миокарда пока не известны, но эти изменения, несомненно, способствуют развитию **микровазкулярной** стенокардии.

Повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, нарушение реологии крови

Обстоятельные исследования, проведенные в Белорусском НИИ кардиологии (Н. Л. Цапаева, 1999), выявили значительное повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также вязкости крови у больных с **микроциркуляторной (дистальной)** стенокардией. Указанные изменения способствуют нарушениям **гемоперфузии** миокарда и развитию стенокардии.

Снижение порога болевой чувствительности

Изменение восприятия боли принято считать одним из важнейших факторов патогенеза микровазкулярной стенокардии. Установлено снижение порога болевой чувствительности при этом заболевании. Предполагается, что это связано со снижением продукции эндогенных **опиатных соединений — эндорфинов**.

Метаболические нарушения

Предполагается, что в развитии микровазкулярной стенокардии играют роль нарушения метаболизма в миокарде. У больных с микровазкулярной стенокардией во время физической нагрузки обнаружены высокий уровень калия в крови и повышение концентрации лактата по сравнению со здоровыми людьми. Эти изменения могут свидетельствовать об уменьшении активности аэробных метаболических процессов в миокарде (В. И. Метелица, 2002).

Однако не исключено, что эти метаболические изменения возникают вторично, в ответ на нарушение гемоперфузии в миокарде.

Клиническая картина

Микровазкулярная стенокардия (стенокардия при нормальных эпикардиальных коронарных артериях) чаще развивается у женщин по сравнению с мужчинами (Rosen и соавт., 1994), причем нередко в **пременопаузальном** периоде, в то время как классическая **ишемическая** болезнь сердца с поражением крупных коронарных артерий развивается чаще в **постменопаузальном** периоде.

Менее половины больных с микровазкулярной стенокардией имеет характерную клиническую картину стенокардии Гебердена, возникающей при физической или эмоциональной нагрузке и полностью

соответствующей диагностическим критериям стабильной стенокардии напряжения (см. гл. «Стенокардия»). Однако у большинства больных микроваскулярной стенокардией наблюдается атипичная боль в области сердца, значительно отличающаяся от классической стенокардии напряжения. Клиническими особенностями микроваскулярной стенокардии являются:

- частая атипичная локализация боли;
- длительность боли больше 30 минут даже после окончания физической нагрузки;
- ощущение значительно выраженной длительной боли в покое;
- отсутствие у многих больных четкой положительной реакции на прием нитроглицерина;
- более высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с больными со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий;
- более частая связь болей с эмоциональными, а не физическими нагрузками.

Следует обратить внимание на выраженные изменения эмоционального статуса больных. Очень часто отмечаются подавленность, чувство страха, депрессия, приступы паники, раздражительность; эти изменения значительно ухудшают качество жизни больных, способствуют снижению болевого порога и затяжному характеру боли в области сердца.

При объективном исследовании больных с микроваскулярной стенокардией значительных физикальных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, как правило, нет. Артериальное давление, пульс, границы и тоны сердца нормальные, может прослушиваться негромкий систолический шум на верхушке сердца. Однако в ряде случаев могут наблюдаться различные нарушения сердечного ритма.

Инструментальные исследования

Электрокардиография

ЭКГ, записанная в покое, может оказаться совершенно нормальной, у некоторых больных выявляются неспецифические изменения в виде преходящего снижения зубца Т в нескольких грудных отведениях, депрессии интервала ST, причем это снижение интервала ST может не соответствовать ишемическим критериям.

Значительно большее значение имеет холтеровское ЭКГ-мониторирование, позволяющее выявить в течение суток эпизоды преходящей ишемии миокарда, которые могут сочетаться с ангинозными приступами или не сопровождаются болевыми ощущениями («немая» ишемия). Иногда эпизоды ишемии миокарда возникают на фоне физической или эмоциональной нагрузки (волнение, просмотр телепередач), но могут быть зарегистрированы и в состоянии покоя.

Большое значение придается нагрузочным ЭКГ-пробам: велоэргометрии и особенно тесту предсердной стимуляции. При велоэрго-

метрии можно получить типичное ишемическое смещение интервала ST книзу от изолинии, такое же, как при стенокардии, обусловленной атеросклеротическим поражением крупных эпикардальных коронарных артерий. Однако характерной особенностью микроваскулярной стенокардии является более высокая толерантность к физической нагрузке, чем у больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. По данным Д. Г. Иоселиани и соавт. (1993), смещение интервала ST на 1 мм книзу от изолинии достигалось у 50% больных классической стабильной стенокардией при частоте сокращений сердца менее 110 мин^{-1} , в то время как лишь у 4% больных с микроваскулярной стенокардией смещение ST ишемического типа наблюдалось при таком же уровне нагрузки и такой же ЧСС.

Проба с чреспищеводной стимуляцией предсердий также выявляет ишемические изменения ЭКГ и увеличение содержания лактата в крови, полученной из коронарного синуса. По данным М. Г. Полтавской и И. Г. Аллилуева (1993), тест предсердной стимуляции был положительным у 28 больных из 30 с диагнозом микроваскулярной стенокардии (диагноз был верифицирован с помощью коронарографии — крупные коронарные артерии не были изменены), повышенное содержание лактата в коронарном синусе было обнаружено у 16 больных.

Однако результаты исследования лактата в крови из коронарного синуса не противоречат диагнозу микроваскулярной стенокардии. Отсутствие повышения лактата у некоторых больных Cannon и соавт. (1987) объясняют тем, что в части случаев возникающая в ответ на предсердную стимуляцию ишемия затрагивает лишь небольшие участки миокарда. В связи с этим уровень лактата в крови из коронарного синуса не достигает больших величин, к тому же кровь с повышенным уровнем лактата разбавляется кровью с нормальным его содержанием. Таким образом, нормальный уровень лактата в крови из коронарного синуса не исключает наличие микроваскулярной стенокардии.

Дипиридамовая проба

Дипиридамо́л (курантил), введенный внутривенно, вызывает значительное расширение интактных коронарных артерий, не пораженных атеросклерозом, вследствие чего происходит перераспределение крови в пользу неишемизированного миокарда и снижается кровоток в ишемизированном миокарде (феномен обкрадывания).

Дипиридамо́л вводят внутривенно в дозе 0.75 мг на 1 кг массы тела (9–12 мл 0.5% раствора), разделив ее на 3 равных части. Первую $\frac{1}{3}$ дозы вводят в течение 3 мин, затем в течение 3–5 мин вводят вторую часть дозы. Если к этому времени не появились ЭКГ-признаки ишемии миокарда, вводят в течение 3–5 мин последнюю треть дозы дипиридамо́ла. Обычно после введения последней дозы препарата регистрируется ишемия миокарда. Если признаки ишемии отсутствуют, ЭКГ-наблюдение продолжают и регистрируют ЭКГ через 10, 15 и 20 мин после введения дипиридамо́ла.

Дипиридамоловая проба является информативным диагностическим тестом для выявления микроваскулярной стенокардии, однако неспецифичным. Дипиридамоловый тест, конечно, бывает положительным и при стенокардии, вызванной атеросклеротическим поражением крупных коронарных артерий.

Проба с эргометрином

Эргометрин вызывает повышение тонуса гладкой мускулатуры коронарных артерий — коронарospазм. Проба с эргометрином применяется для диагностики вазоспастической стенокардии Принцметал. Однако она считается также высокочувствительной и специфичной при микроваскулярной стенокардии.

Эргометрин малеат (эргоновин) вводят внутривенно струйно (болюсом) в нарастающих дозах: начальная доза — 0.05 мг, затем 0.1 мг и 0.2 мг, интервалы между введениями 5 мин.

ЭКГ-контроль осуществляется постоянно как во время введения препарата, так и в течение 15 мин после введения последней дозы эргометрина.

При микроваскулярной стенокардии характерными считаются следующие результаты пробы с эргометрином:

- появление приступа стенокардии или усиление в области сердца болей, имевших место до введения препарата;
- появление типичных ишемических изменений ЭКГ (снижение интервала ST книзу от изолинии на 1 мм и больше горизонтального или косо нисходящего типа), обусловленных спазмированием мелких ветвей коронарных артерий;
- отсутствие подъема интервала ST (в отличие от вазоспастической стенокардии Принцметал, для которой характерен подъем интервала ST после введения эргометрина).

Указанные критерии эргометриновой пробы подтверждают диагноз микроваскулярной стенокардии в том случае, если отсутствуют коронарографические признаки поражения эпикардиальных коронарных артерий. Это положение является чрезвычайно важным, так как типичные ишемические изменения ЭКГ (горизонтальная или косо нисходящая депрессия сегмента ST) после введения эргометрина могут наблюдаться также и у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Определенное диагностическое значение имеет также изучение сердечного выброса во время эргометриновой пробы. У больных с микроваскулярной стенокардией во время эргометриновой пробы наблюдается снижение сердечного выброса (вследствие ишемии миокарда и увеличения посленагрузки в связи с артериальной констрикцией), а у больных с классической стенокардией, обусловленной атеросклеротическим поражением коронарных артерий, наблюдается увеличение сердечного выброса (в связи с венозной вазоконстрикцией и увеличением венозного возврата крови).

Эхокардиография

Эхокардиография, выполненная в покое, имеет небольшую диагностическую ценность в связи с очень малой информативностью. Большее значение имеет стресс-эхокардиография, которая может выявить признаки нарушения сократительной функции отдельных регионов миокарда (см. гл. «Стенокардия»), однако не в 100% случаев. Favago и Carlin (1987) выявили снижение фракции выброса при физической нагрузке у всех больных с микроваскулярной стенокардией и нарушение локальной сократимости миокарда у 38% больных.

Сцинтиграфия миокарда

Диагностике микроваскулярной стенокардии способствует нагрузочная сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием ^{201}Tl — выявляются очаговые дефекты накопления фармпрепарата, отражающие очаги ишемии миокарда.

Радиоизотопная вентрикулография выявляет у многих больных с микроваскулярной стенокардией нарушения внутрисердечной гемодинамики в виде снижения диастолической функции левого желудочка в покое и систолической — при физической нагрузке. Эти нарушения гемодинамики обусловлены ишемией миокарда.

Селективная коронароангиография

Коронарография играет исключительно важную роль в постановке диагноза микроваскулярной стенокардии. Характерны следующие особенности:

- отсутствие атеросклеротического сужения эпикардиальных крупных коронарных артерий (интактные коронарные артерии);
- замедленное, «затрудненное» прохождение контрастного вещества по коронарным артериям;
- обедненный коронарный рисунок («лысое сердце»), что обусловлено поражением дистального сосудистого русла и затруднением прохождения по нему контраста.

Исследование микроциркуляции

У больных с микроциркуляторной стенокардией обнаруживаются нарушения микроциркуляции по данным конъюнктивальной бульбарной микроскопии, а также снижение физиологической деформируемости эритроцитов и повышение агрегации тромбоцитов.

Диагноз

Bugiardini и соавт. (1989) предложили диагностические критерии микроваскулярной стенокардии (синдрома X). Они представлены в табл. 72.

Дифференциальный диагноз

Микроваскулярную стенокардию (синдром X) следует дифференцировать со стенокардией, обусловленной атеросклеротическим поражением крупных коронарных артерий (табл. 73).

Табл. 72. Диагностические критерии **микроваскулярной стенокардии (синдрома X) (Bugiardini и соавт., 1989, с доп.)**

Диагностические критерии микроваскулярной стенокардии	Примечания
1. Типичная стенокардитическая боль при физической нагрузке	Очень часто боли в области сердца не соответствуют полностью критериям стенокардии напряжения, могут иметь атипичную локализацию, длиться > 30 мин и не всегда купироваться нитроглицерином
2. Типичная горизонтальная или косонисходящая депрессия интервала ST при физической нагрузке	
3. Преходящая ишемическая депрессия сегмента ST (≥ 0.15 мм продолжительностью более 1 мин), установленная при 48-часовом ЭКГ-мониторировании	
4. Положительный дипиридамоловый тест (появление признаков ишемии миокарда после внутривенного введения дипиридамола)	Тест подтверждает микроваскулярную стенокардию при отсутствии признаков поражения эпикардиальных коронарных артерий при коронарографии
5. Появление типичного ишемического снижения интервала ST при выполнении эргометринового теста и отсутствие спазмирования эпикардиальных коронарных артерий	Эргометриновый тест подтверждает микроваскулярную стенокардию при отсутствии коронарографических признаков поражения крупных эпикардиальных артерий
6. Стресс-эхокардиографические и сцинтиграфические признаки ишемии миокарда	
7. Отсутствие признаков атеросклеротического поражения эпикардиальных коронарных артерий при коронарографии , замедление прохождения контраста по коронарным артериям, обедненный коронарный рисунок («лысое сердце»)	

Прогноз

Прогноз при микроваскулярной стенокардии является, как правило, благоприятным, несмотря на довольно длительные и выраженные боли в области сердца. На протяжении многих лет больных беспокоят приступы стенокардии, имеются признаки ишемии при **холтеровском ЭКГ-мониторировании**, **ВЭМ**, однако **левожелудочковая** недостаточность и инфаркт миокарда не развиваются. Заболевание может ограничивать активность больных, но редко приводит к инвалидности

По данным CASS registry study (1986), у больных с нормальными **коронарограммами** и фракцией выброса не менее 50% 7-летняя выживаемость составляет 96%, а при фракции изгнания менее 50% она

Табл. 73. Дифференциальная диагностика **микровазкулярной и атеросклеротической стенокардии**

Признаки	Микровазкулярная стенокардия	Атеросклеротическая стенокардия
Наличие факторов риска ИБС	Не характерно	Характерно
Пол	Чаще женский	Чаще мужской
Возраст	Чаще средний, женщины в пременопаузальном периоде	Чаще пожилой , женщины в постменопаузальном периоде
Наличие признаков атеросклероза при внешнем осмотре и УЗИ сонных артерий и аорты	Не характерно	Очень характерно
Эффект применения нитратов и других антиангинальных препаратов	Нечеткий, непостоянный, часто отсутствует	Четкий, выраженный
Характеристика болей в области сердца	Часто атипичный характер боли, не соответствующий критериям классической стенокардии напряжения	Боли в области сердца соответствуют критериям классической стенокардии напряжения
Величина сердечного выброса при эргометриновой пробе	Снижена	Увеличена
Коронароангиография	Отсутствие признаков поражения крупных эпикардиальных коронарных артерий	Атеросклеротическое (часто стенозирующее) поражение крупных эпикардиальных коронарных артерий

уменьшается до 92%. В целом, долгосрочная выживаемость больных с микровазкулярной стенокардией лучше по сравнению с **обструктивной** ишемической болезнью сердца и даже может не отличаться от общей популяции (Cannon и соавт., 1996).

«ОГЛУШЕННЫЙ» И ГИБЕРНИРУЮЩИЙ («СПЯЩИЙ») МИОКАРД

В главах, посвященных классификации и патогенезу ишемической болезни сердца, сообщалось, что в 1996 г. Орие предложил термин «новые ишемические синдромы», который объединил «оглушение» миокарда, «гибернацию» миокарда и **прекондиционирование** (метаболическую адаптацию) миокарда. Подробно о механизмах развития этих синдромов см. в разделе «Патогенез» гл. «Ишемическая болезнь сердца». В данной главе излагаются основные клинико-диагностические аспекты «оглушенного» и «гиберирующего» миокарда.

При ИБС часто развивается дисфункция левого желудочка, которая в ряде случаев может **быть** значительно выраженной и неблагоприятно влиять на прогноз при этом заболевании. Однако в настоящее время установлено, что при ИБС могут развиваться локальные и обратимые нарушения сократительной функции миокарда левого желудочка, которые **как** раз соответствуют состояниям «оглушения» или «гибернации».

«ОГЛУШЕННЫЙ» МИОКАРД

«Оглушение» миокарда — это состояние постишемической локальной дисфункции миокарда, которое сохраняется на протяжении нескольких часов или дней после наступления реперфузии, несмотря на отсутствие необратимых изменений в миокарде и восстановление коронарного кровотока (В. И. Махолкин, 2000).

Состояние «оглушения» миокарда характеризуется следующими особенностями (Орие, 2001).

- коронарный кровоток (и, следовательно, миокардиальный кровоток) нормальный;
- сократительная функция миокарда нарушена, несмотря на восстановленный коронарный кровоток;
- миокард остается жизнеспособным и не утратил сократительного резерва;
- миокардиальный энергетический метаболизм нормальный или даже усилен;
- продолжительность состояния «оглушения» — от нескольких часов до нескольких дней (иногда недель);
- миокард перегружен кальцием в начале реперфузии, одновременно имеется нарушение на уровне сократительных белков миокарда;
- дисфункция миокарда полностью обратима при условии достаточного времени для восстановления.

Для восстановления сократительной функции миокарда иногда требуется продолжительное время. В экспериментах на собаках было показано, что после окклюзии коронарной артерии в течение 1 ч сократительная функция миокарда полностью не восстанавливается даже

через 4 недели после восстановления коронарного кровотока (Lavalée и соавт., 1983). Чем **продолжительнее** и тяжелее был приступ ишемии, тем дольше продолжительность периода восстановления сократимости миокарда. Однако следует подчеркнуть, что при продолжительной ишемии значительно уменьшается возможность появления участков миокарда, находящихся в состоянии «оглушения» и, следовательно, жизнеспособных, и резко возрастает возможность развития необратимых изменений миокарда.

Согласно экспериментальным данным (Du Toit, 1992), полученным на изолированном сердце крыс, полностью обратимое состояние «оглушенности» миокарда наблюдается только в том случае, когда продолжительность периода ишемии не превышает 20 мин. Состояние, при котором восстановление функции левого желудочка происходит в течение длительного времени, предложено называть «хронической оглушенностью» или «тяжелым повреждением миокарда» («maimed myocardium», Boden, 1997).

Схематически состояние «оглушения» миокарда представлено на рис. 68.

Принято считать, что в основе развития «оглушения» миокарда лежит накопление в нем токсических свободных радикалов и ионов кальция, в результате чего нарушается сократительная способность миокарда. В последнее время в развитии «оглушения» миокарда стали придавать значение повышению продукции кардиомиоцитами и межклеточными клетками миокарда фактора некроза опухоли (Meldrum и соавт., 1998), который индуцирует продукцию кардиотропных факторов — азота оксида, интерлейкина-1, свободных радикалов.

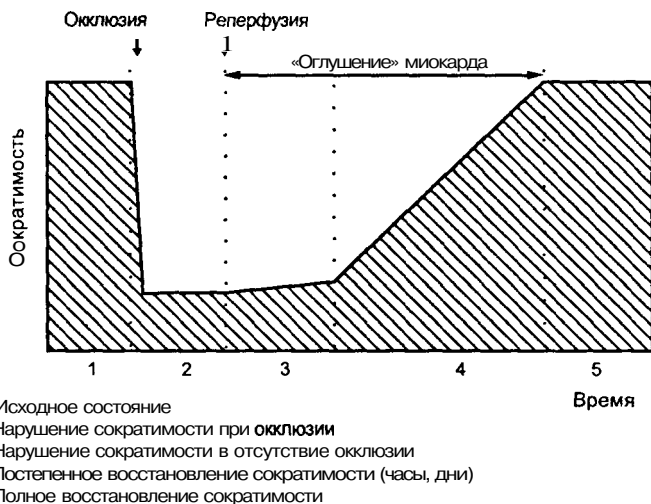


Рис. 68. Состояние «оглушения» миокарда.

«Оглушение» миокарда может наблюдаться при тяжелом приступе стенокардии, остром инфаркте миокарда (после успешно проведенного тромболитического и восстановления коронарного кровотока), после баллонной ангиопластики коронарных артерий, при нестабильной стенокардии.

В последние годы описаны еще две новых формы «оглушения» миокарда — дисфункция левого желудочка (иногда это тяжелая левожелудочковая недостаточность после пароксизмальной желудочковой тахикардии) и «оглушение» миокарда предсердий, возникающее после электрической дефибрилляции трепетания предсердий и восстановления синусового ритма

Таким образом, «оглушение» миокарда после эпизодов желудочковой и предсердной тахикардии — это дисфункция левого желудочка, сохраняющаяся после восстановления синусового ритма.

Диагностика «оглушенного» миокарда.

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что «оглушенный» миокард — это миокард, сохранивший жизнеспособность, но временно утративший или резко снизивший сократимость, несмотря на восстановление нормального кровотока. О сохраненной жизнеспособности миокарда можно сделать заключение на основании позитронной эмиссионной томографии с 18-F-дезокситглюкозой и стресс-эхокардиографии с добутамином (см далее «Гибернирующий миокард») Восстановление функции миокарда левого желудочка происходит постепенно в течение длительного времени после восстановления коронарного кровотока. С учетом этих замечаний, можно предложить следующие критерии диагностики «оглушения» миокарда (табл 74).

Табл. 74. Диагностические критерии «оглушенного» миокарда

-
- | | |
|---|--|
| 1 | Констатация восстановления коронарного кровотока у больного ИБС |
| • | при инфаркте миокарда после тромболитической терапии — исчезновение болевого синдрома, стабилизация гемодинамики при кардиогенном шоке, уменьшение элевации интервала ST в одном отведении или суммарной элевации ST через 3 ч после введения тромболитика более, чем на 50%, восстановление проходимости коронарных артерий по данным коронарографии, |
| • | при стенокардии — прекращение боли в области сердца, нормализация ЭКГ |
| 2 | Констатация при эхокардиографии дисфункции миокарда левого желудочка после восстановления коронарного кровотока у больных с различными формами ИБС |
| • | повышение конечно-диастолического давления, |
| • | снижение скорости расслабления левого желудочка, |
| • | ригидность стенок левого желудочка, |
| • | снижение фракции выброса, |
| • | наличие зон гипокинезии миокарда у больных с инфарктом миокарда |
| 3 | Констатация жизнеспособности миокарда (в том числе и зон гипокинезии) с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ²⁰¹ Tl, позитронной эмиссионной томографии или стресс-эхокардиографии с добутамином |
| 4 | Спонтанное восстановление функции миокарда левого желудочка через несколько дней или недель (реже часов) после восстановления коронарного кровотока |
-

ГИБЕРНИРУЮЩИЙ («СПЯЩИЙ») МИОКАРД

Гибернирующий («спящий») миокард — это локальное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, вызванное его длительной гипоперфузией, которое полностью (или частично) ликвидируется после улучшения коронарного кровотока или снижения потребности миокарда в кислороде (В. И. Маколкин, 2001).

Состояние гибернации («спячки») миокарда характеризуется следующими особенностями (Оrie, 2001):

- коронарный (и, следовательно, миокардиальный) кровоток хронически снижен, наблюдаются интермиттирующие состояния ишемии — реперфузия;
- отмечается хроническое нарушение сократительной функции миокарда в участках со сниженным миокардиальным кровотоком;
- продолжительность состояния гибернации от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет;
- жизнеспособность миокарда сохранена;
- дисфункция миокарда полностью или частично обратима при восстановлении коронарного кровотока.

Схематически состояние гибернации миокарда представлено на рис. 69.

Гибернация миокарда является приспособительной реакцией в ответ на хроническое снижение коронарного кровотока. Функция миокарда снижается (миокард «погружается в спячку»), благодаря чему достигается равновесие между потребностями миокарда в кислороде и доставкой его с кровью. Согласно определению Hochachka (1986), гибернирующий (спящий) миокард — это «гипометаболическое состояние миокарда для сохранения энергии».

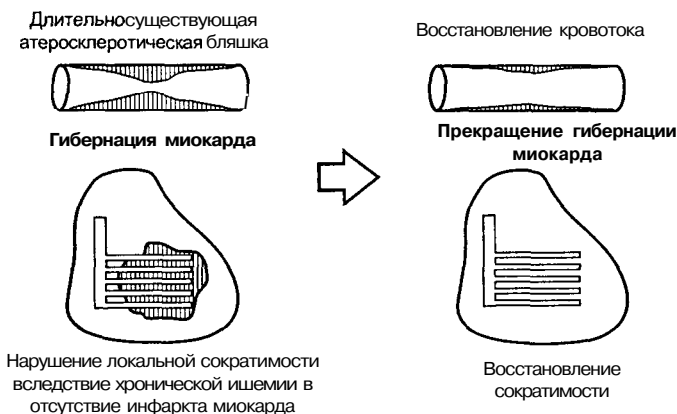


Рис. 69. Состояние гибернации миокарда.

Гибернация миокарда может развиваться при стабильной и нестабильной стенокардии, безболевого ишемии миокарда, хронической недостаточности кровообращения, у больных после перенесенного инфаркта миокарда (внутри и вокруг постинфарктного повреждения миокарда). В целом гибернация миокарда выявляется у 25–80% больных ишемической болезнью сердца.

Диагностика гибернирующего миокарда

Гибернирующий («спящий») миокард наблюдается значительно чаще, чем «оглушенный». Для диагностики гибернирующего миокарда используются следующие методы: стресс-эхокардиография с добутамином, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{210}Tl и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, позитронная эмиссионная томография с 18-F-дезоксиглюкозой или ацетатом углерода-11.

«Золотым» стандартом диагностики гибернирующего миокарда принято считать *позитронно-эмиссионную томографию с 18-F-дезоксиглюкозой*. При сохраненной жизнеспособности миокарда в зоне гипокинезии констатируется нормальное или даже повышенное накопление этого радионуклида, что одновременно является маркером неизмененного метаболизма глюкозы. Чувствительность метода составляет около 88%, специфичность — около 73%. Метод является дорогостоящим, требует специального оборудования и поэтому пока не получил широкого распространения.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{210}Tl имеет чувствительность 86%, специфичность — 47%, однако тоже является малодоступным методом.

Наиболее широко применяется метод *стресс-эхокардиографии* с введением малых доз добутамина, метод имеет чувствительность 84%, специфичность — 81% и является доступным по оборудованию и стоимости.

Показаниями к диагностике гибернации миокарда являются следующие состояния у больных ИБС (Rahimtoola, 1999):

- тяжелые формы ИБС с выраженной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка менее 35%);
- ИБС с дисфункцией левого желудочка без клинических проявлений заболевания, с симптомами сердечной недостаточности или с умеренно выраженной стенокардией (I-II функциональный класс).

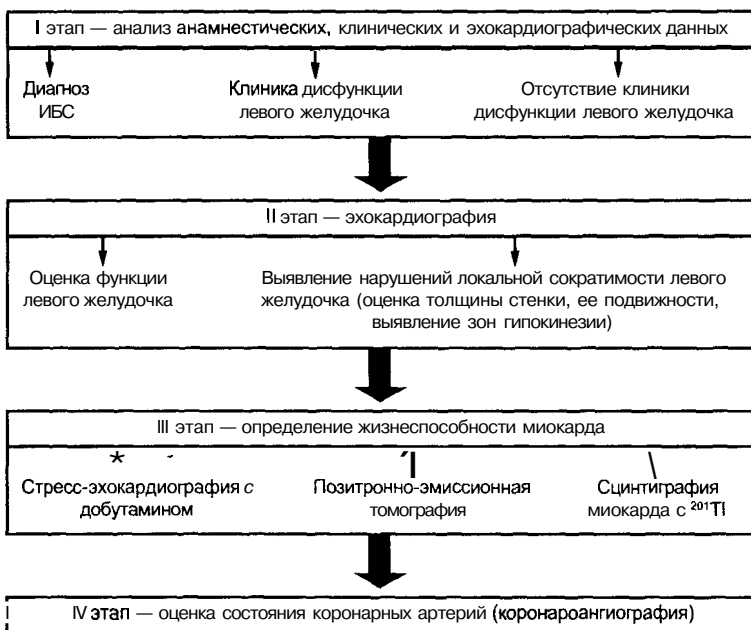
По мнению Rahimtoola (1999), диагностические мероприятия по выявлению гибернации миокарда не показаны больным с нестабильной стенокардией или стенокардией покоя, а также при возобновлении стенокардии после инфаркта миокарда, так как они в любом случае нуждаются в реваскуляризации миокарда.

Решение о целесообразности диагностики гибернации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с небольшим или умеренным снижением фракции выброса от 49 до 36% должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от выраженности клинической симптоматики.

Диагностика гибернации миокарда у больных ИБС позволяет определить степень тяжести ишемии миокарда, функциональное состояние левого желудочка. Именно эти факторы определяют прогноз при ИБС. Диагностика гибернации миокарда позволяет лучше оценить пользу и риск операции реваскуляризации миокарда.

Этапы диагностики гибернации миокарда у больных ишемической болезнью сердца

Последовательность диагностических действий по выявлению гибернации миокарда у больных ИБС можно представить в виде следующих этапов (рис. 70).



Примечания:

1. На III этапе обычно проводится стресс-эхокардиография с добутамином, остальные методы — при наличии соответствующего оборудования.
2. IV этап выполняется для решения вопроса о возможности реваскуляризации миокарда.

Рис. 70. Этапы диагностики гибернации миокарда.

ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-Х) **ишемическая кардиомиопатия** помещена в рубрике 125.5.

Термин «ишемическая кардиомиопатия» предложен Burch и соавт. в 1970г.

Ишемическая кардиомиопатия — это поражение миокарда, обусловленное диффузным, значительно выраженным **атеросклеротическим** процессом в коронарных артериях, проявляющееся **кардиомегалией** и симптомами застойной сердечной недостаточности.

Исходя из этого определения, можно считать **ишемическую кардиомиопатию** одной из форм ишемической болезни сердца или ее своеобразной «финальной» стадией. При далеко зашедшей ишемической **кардиомиопатии** может возникать необходимость ее дифференциальной диагностики с первичной (**идиопатической**) **дилатационной кардиомиопатией**.

В основе развития ишемической кардиомиопатии лежат несколько факторов: рецидивирующие эпизоды ишемии миокарда, состояние гибернации в определенных участках миокарда, перенесенные инфаркты миокарда, очаги постинфарктного кардиосклероза. На этом фоне у больных могут иметь место клинические проявления стенокардии, нарушения сердечного ритма. Однако, следует подчеркнуть, что у некоторых больных с ишемической кардиопатией приступы стенокардии могут наблюдаться некоторое время, а затем исчезать. Возможно развитие ишемической кардиомиопатии без предшествующих клинических признаков стенокардии или инфаркта миокарда (безболевая ишемия миокарда I типа — см. гл. «Безболевая ишемия миокарда»).

Очень важно провести диагностику состояния гибернации миокарда при ишемической кардиомиопатии, так как степень жизнеспособности миокарда будет иметь значение для выбора **метода** лечения, в частности, решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

Ишемическая кардиомиопатия характеризуется увеличением размеров сердца и симптоматикой сердечной недостаточности различной степени выраженности, часто аритмиями, эхокардиографическими признаками систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка.

Прогноз при ишемической кардиомиопатии плохой у пациентов с выраженной застойной сердечной недостаточностью, повторными инфарктами миокарда, нарушениями ритма сердца, множественными очагами гибернации миокарда.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ИБС является ведущей причиной застойной сердечной недостаточности.

Острая ишемия миокарда обуславливает появление зоны асинергии миокарда различной протяженности, активацию системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон и симпато-адреналовой системы, ремоделирование левого желудочка (он становится более сферичным и тонкостенным — подробнее см. в гл. «Инфаркт миокарда») и развитие в последующем у многих больных сердечной недостаточности.

Хроническая ишемия миокарда приводит к развитию диффузного миокардиосклероза, ремоделированию сердца, развитию ишемической кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности.

Как указывает Ю. Н. Беленков (2000), при ишемии миокарда около 45% кардиомиоцитов сохраняют жизнеспособность, но находятся в состоянии гиперкинеза и гипертрофии и являются электрически нестабильными, что обуславливает появление аритмий сердца, а около 25% кардиомиоцитов также жизнеспособны, но находятся в состоянии «гибернации», активно не сокращаются и потребляют минимальное количество кислорода.

Сердечная недостаточность может быть осложнением различных форм ИБС, но может быть и ее единственным клиническим проявлением. Тратовка недостаточности кровообращения как самостоятельной формы ИБС при отсутствии ее других проявлений бывает очень затруднительна и требует тщательной дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут привести к сердечной недостаточности.

По сути понятия «недостаточность кровообращения» и «ишемическая кардиомиопатия» близки и могут иметь сходные клинические проявления. Недостаточность кровообращения как самостоятельная форма ишемической болезни сердца значительно чаще является следствием безболевой ишемии миокарда по сравнению с ишемической кардиомиопатией. Наряду с этим можно считать термин «недостаточность кровообращения» более широким, так как нередко у таких больных имеется, например, аневризма левого желудочка, хроническая или транзиторная митральная недостаточность вследствие дисфункции папиллярных мышц, тяжелый обширный постинфарктный кардиосклероз.

В развитии сердечной недостаточности при ИБС большое значение имеют апоптоз миокарда (запрограммированная клеточная смерть кардиомиоцитов) и ремоделирование миокарда — прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатация полостей сердца, изменение геометрических параметров желудочков. Подробно проблема недостаточности кровообращения изложена в соответствующей главе.

ПОСТИНФАРКТНЫЙ КАРДИОСКЛЕРОЗ

Достаточно легко диагностировать постинфарктный кардиосклероз после обширного, крупноочагового инфаркта миокарда. Постинфарктный кардиосклероз диагностируется через 2 месяца от момента возникновения инфаркта на основании выявления зоны акинезии

миокарда при ультразвуковом исследовании сердца, а также на основании наличия различных аритмий сердца и нарушений проводимости. Постинфарктный кардиосклероз способствует развитию недостаточности кровообращения.

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Аритмии сердца могут осложнять течение любой клинической формы ишемической болезни сердца, но могут быть также единственным проявлением ИБС, т.е. самостоятельной формой ИБС. В этой ситуации диагноз ИБС требует очень тщательной верификации и дифференциальной диагностики с различными другими заболеваниями, вызывающими развитие аритмий сердца.

По мнению Н. М. Шевченко (2001), существует два варианта аритмий сердца как единственного клинического проявления ИБС.

а) нарушения ритма сердца, обусловленные эпизодами безболевой ишемии миокарда;

б) нарушения ритма сердца, обусловленные электрической нестабильностью миокарда в промежутках между эпизодами безболевой ишемии миокарда.

Возможно сочетание двух этих вариантов. Таким образом, в развитии аритмий сердца как самостоятельной формы ИБС ведущая роль принадлежит безболевой ишемии миокарда. Вероятно, это целесообразно отражать и в диагнозе заболевания, т.е. диагнозу аритмии сердца должен предшествовать диагноз безболевой ишемии миокарда.

Если аритмия сердца осложняет течение какой-либо другой клинической формы ИБС (стенокардии, инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза), то в диагнозе вначале отражается указанная форма ИБС, а затем аритмия сердца.

Клиника, диагностика аритмий сердца изложены в главе «Аритмии сердца».

ПРИЛОЖЕНИЕ

МКБ-10. КЛАСС IX. БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ишемическая болезнь сердца (I20-I25)

- I20 *Стенокардия (грудная жаба)*
- I20.0 Нестабильная стенокардия
- I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом
- I20.8 Другие формы стенокардии
- I20.9 Стенокардия неуточненная
- I21 *Острый инфаркт миокарда*
- I21.0 Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда
- I21.1 Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда
- I21.2 Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций
- I21.3 Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации
- I21.4 Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда
- I21.9 Острый инфаркт миокарда неуточненный
- I22 *Повторный инфаркт миокарда*
- I22.0 Повторный инфаркт передней стенки миокарда
- I22.1 Повторный инфаркт нижней стенки миокарда
- I22.8 Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации
- I22.9 Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации
- I23 *Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда*
- I23.0 Гемоперикард как ближайшее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.1 Дефект межпредсердной перегородки как текущее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.2 Дефект межжелудочковой перегородки как текущее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.3 Разрыв сердечной стенки без гемоперикарда как текущее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.4 Разрыв сухожильной хорды как текущее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.5 Разрыв сосочковой мышцы как текущее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.6 Тромбоз предсердия, ушка предсердия и желудочка сердца как текущее осложнение острого инфаркта миокарда
- I23.8 Другие текущие осложнения острого инфаркта миокарда

- I24 *Другие формы острой ишемической болезни сердца*
- I24.0 Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда
- I24.1 Синдром Дресслера
- I24.8 Другие формы острой ишемической болезни сердца
- I24.9 Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная
- I25 *Хроническая ишемическая болезнь сердца*
- I25.0 Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная
- I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца
- I25.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
- I25.3 Аневризма сердца
- I25.4 Аневризма коронарной артерии
- I25.5 Ишемическая кардиомиопатия
- I25.6 Бессимптомная ишемия миокарда
- I25.8 Другие формы хронической ишемической болезни сердца
- I25.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная

Болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79)

- I70 *Атеросклероз*
- I70.0 Атеросклероз аорты
- I70.1 Атеросклероз почечной артерии
- I70.2 Атеросклероз артерий конечностей
- I70.8 Атеросклероз других артерий
- I70.9 Генерализованный атеросклероз
- I71.0 Расслоение аорты (любой части)
- 71.1 Аневризма грудной части аорты разорванная
- 71.2 Аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве
- 71.3 Аневризма брюшной аорты разорванная
- 71.4 Аневризма брюшной аорты без упоминания о разрыве
- 71.5 Аневризма грудной и брюшной аорты разорванная
- 71.6 Аневризма грудной и брюшной аорты без упоминания о разрыве
- 71.8 Аневризма аорты неуточненной локализации разорванная
- 71.9 Аневризма аорты неуточненной локализации без упоминания о разрыве

А. Н. Огороков

Диагностика болезней внутренних органов

Том 1

Диагностика болезней органов пищеварения

Том 2

Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани

Диагностика эндокринных заболеваний

Том 3

Диагностика болезней органов дыхания

Том 4

Диагностика болезней системы крови

Том 5

Диагностика болезней системы крови

Диагностика болезней почек

Том 6

Диагностика болезней сердца и сосудов

А. Н. Окороков

Лечение болезней внутренних органов

Том 1

Лечение болезней органов дыхания

Лечение болезней органов пищеварения

Том 2

Лечение ревматических заболеваний

Лечение эндокринных заболеваний

Лечение болезней почек

Том 3, книга 1

Лечение болезней сердца и сосудов

Том 3, книга 2

Лечение болезней сердца и сосудов (окончание)

Лечение болезней системы крови

Имеются в продаже

- А. Н. Окорочков. Лечение болезней внутренних органов. Тома 1, 2, 3 (книга 1), 3 (книга 2)
- А. Н. Окорочков. Диагностика **болезней** внутренних органов. Тома 1, 2, 3, 4, 5, 6.
- Л. Т. Левин. Хирургические болезни уха. (Серия «Классика **медицины**»).
- Г. Чен. Руководство по технике выполнения врачебных манипуляций. Пер с англ., 2-е изд.
- Ч. Бекманн. Акушерство и гинекология. Пер. с англ.
- С. Трэвис. Гастроэнтерология. Пер. с англ. (Серия «Клинический консультант»).
- К. Уилисс. Атлас тазовой хирургии. Пер. с англ.
- Г. Винд. Прикладная лапароскопическая анатомия: брюшная полость и малый таз. Атлас. Пер. с англ.
- Ю. Б. Мартов. Хирургия язвенной болезни.
- Ю. Б. Мартов. Острый деструктивный панкреатит.
- П. Уайт. Ключи к диагностике и лечению болезней сердца. Пер. с англ. (Серия «Классика **медицины**»).
- Ю. И. Бернадский. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. 3-е изд., перераб. и дополненное.
- Ю. И. Бернадский. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. 3-е изд., перераб. и дополненное.
- А. Э. Гуцан. Челюстно-лицевые операции. Справочник.
- Д. Фэлэйс. Экстренная помощь в стоматологии. Пер. с англ.
- С. В. Капустин. УЗИ мочевого пузыря, мочеточников и почек.
- Р. Биссет. Дифференциальный диагноз при абдоминальном УЗИ. Пер. с англ.
- В. Чернов. Фармакотерапия неотложных состояний. Пер. с англ.
- Дж. Нельсон. Антибактериальная терапия в педиатрии. Пер. с англ.
- А. Я. Катин. Акупунктурная сегментно-зональная вегетотерапия.
- А. Я. Катин. Гомеопатия в клинической дерматологии.
- А. И. Ятусевич. Ветеринарная и медицинская паразитология.

Как заказать книги

В Республике Беларусь:

- 210035, г. Витебск, а/я 29
тел.: +375 212 235 705, 235 707
e-mail: belmedkniga@tut.by
- «Книга-почтой» в РБ
210015, г. Витебск, а/я 170

В Украине:

- «Книга-плюс», тел.
+380 44 246 8054
e-mail: bookplus@gu.kiev.ua
- «Книга-почтой» в Украине
21037, г. Винница, а/я 4539 .

В России:

- «МЕДпресс-Информ»,
г. Москва
тел. +7 095 951 8248
+7 902 135 4251
e-mail: vivanoff@mtu-net.ru
- «Книга-почтой» в РФ
123592, г. Москва, а/я 16
- «ТОП-книга» г Новосибирск
тел. +7 3832 361 026, 361 027
e-mail: bojko_s@top-kniga.ru

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Том 6. Диагностика болезней сердца и сосудов

Редакторы: *Б. И. Чернин, Ф. И. Плешков*

Обложка: *Ф. И. Плешков*

Оригинал-макет и рисунки: *В. А. Костюченко*

Подписано в печать с готовых диапозитивов 20.05.2002.
Формат 84×108¹/32. Бумага газетная Гарнитура Тип Тайме
Усл печ л. 24,36 Уч.-изд л 22,40
Тираж 20 000 экз Заказ 1191.

ООО «Медицинская литература». Лицензия ЛР № 065380
117071, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 13/2.

При участии издателя **Б. И. Чернина**. Лицензия ЛВ № 287
210035, г. Витебск-35, а/я 29

Республиканское унитарное предприятие
«Издательство «Белорусский Дом печати».
220013, Минск, пр. Ф. Скорины, 79.

